

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 694 543 A1

B2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
31.01.1996 Patentblatt 1996/05

(51) Int. Cl.⁶: C07D 413/04, C07D 413/14,
A61K 31/42

(21) Anmeldenummer: 95110624.4

(22) Anmeldetag: 07.07.1995

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC NL
PT SE

(30) Priorität: 20.07.1994 DE 4425612

(71) Anmelder: BAYER AG
D-51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:

- Riedl, Bernd, Dr.
D-42115 Wuppertal (DE)
- Häbich, Dieter, Dr.
D-42115 Wuppertal (DE)
- Stolle, Andreas, Dr.
D-42115 Wuppertal (DE)

- Wild, Hanno, Dr.
Orange, Connecticut 06477 (US)
- Endermann, Rainer, Dr.
D-42113 Wuppertal (DE)
- Bremm, Klaus Dieter, Dr.
D-45661 Recklinghausen (DE)
- Kroll, Hein-Peter, Dr.
D-42115 Wuppertal (DE)
- Labischinski, Harald, Prof.Dr.
D-42109 Wuppertal (DE)
- Schaller, Klaus, Dr.
D-42109 Wuppertal (DE)
- Werling, Hans-Otto, Dr.
D-42113 Wuppertal (DE)

(54) 6-gliedrige stickstoffhaltige Heteroaryl-Oxazolidinone

(57) Die Erfindung betrifft 6-gliedrige stickstoffhaltige Heteroaryloxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

EP 0 694 543 A1

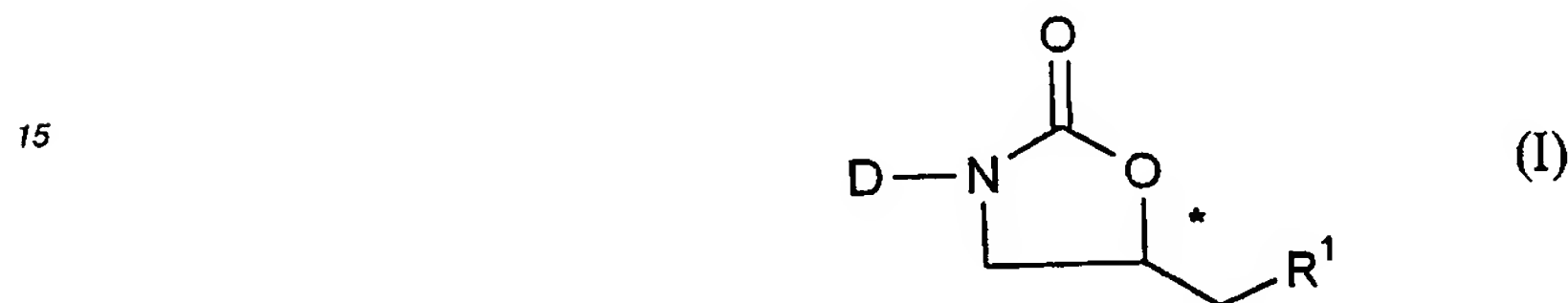
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft 6-gliedrige stickstoffhaltige Heteroaryloxazolidinone, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

5 Aus den Publikationen US 5 254 577, US 4 705 799, EP 311 090, US 4 801 600, US 4 921 869, US 4 965 268, EP 312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35, 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt.

Außerdem werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) (D = Pyridyl und R¹ = Hydroxy) von einer allgemeinen Zwischenproduktformel in der PCT WO 93/22298 umfaßt, wobei dort weder konkrete Stoffvertreter noch eine pharmakologische Wirkung beschrieben werden.

10 Die vorliegende Erfindung betrifft 6-gliedrige stickstoffhaltige Heteroaryloxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



20

in welcher

25 R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³ oder -NR⁴R⁵ steht,

worin

R² geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,

30 R³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

35 R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

40 R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel -CO-R⁶ bedeutet,

worin

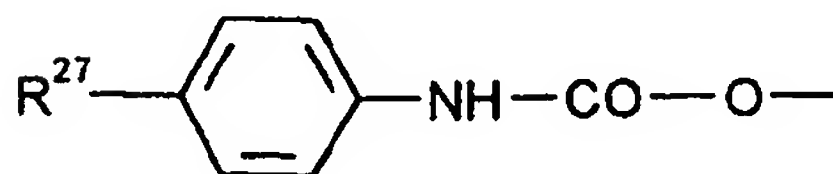
45 R⁶ Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet

50 D für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit mindestens einem Stickstoffatom steht, oder für einen über ein Kohlenstoffatom, jeweils 6-gliedrigen, bi- oder tricyclischen aromatischen Rest mit mindestens einem stickstoffhaltigem Ring steht, oder für β -Carbolin-3-yl oder für über den 6-Ring direkt gebundenes Indolizinyll steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls jeweils bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Halogen, Cyano, Mercapto, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder

55 Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -

		NR ⁷ R ⁸ substituiert sein kann, worin
	R ⁷ und R ⁸	gleich oder verschieden sind und
5		Wasserstoff Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
		oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom aus der Serie N, S und/oder O bilden, der seinerseits gegebenenfalls, auch an einem weiteren Stickstoffatom, durch Phenyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
10		und/oder
		die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR ^{7'} R ^{8'} substituiert sind,
15		worin
	R ^{7'} und R ^{8'}	gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R ⁷ und R ⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
		und/oder
20		die Cyclen gegebenenfalls durch (C ₂ -C ₈)-Alkenylphenyl, Phenyl oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO-NR ⁹ R ¹⁰ , -NR ¹¹ R ¹² , -NR ¹³ -SO ₂ -R ¹⁴ , R ¹⁵ R ¹⁶ N-SO ₂ -R ¹⁷ -S(O) _a -R ¹⁸ -N=CH- oder durch den Rest -CH(OH)-SO ₃ R ²⁰ substituiert sind,
25		worin
	a	eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
	R ⁹ , R ¹⁰ , R ¹³ , R ¹⁵ und R ¹⁶	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Toly oder Phenyl bedeuten,
30	R ¹¹ und R ¹²	gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R ⁷ und R ⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	R ¹⁴ und R ¹⁷	gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R ³ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	R ¹⁸	Hydroxy, Benzyloxy oder einen Rest der Formel -NH-CO-NH ₂ ,
35		
		$\begin{array}{c} \text{—NH} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \parallel \\ \quad \text{S} \end{array} \quad \text{oder} \quad \begin{array}{c} \text{—NH} \quad \text{NR}^{21}\text{R}^{22} \\ \quad \parallel \\ \quad \text{NH} \end{array}$
40		
		bedeutet,
		worin
45	R ²¹ und R ²²	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits durch Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann
	R ²⁰	Wasserstoff oder ein Natriumion bedeutet,
		und/oder ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Halogen, Cyano, Mercapto, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Azido durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der
55		

Formel -NR²³R²⁴, R²⁵-S-, R²⁶-SO₂O- oder



5

substituiert sein kann,
worin

10 R²³ und R²⁴

die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

oder einen Rest der Formel -P(O) (OR²⁸) (OR²⁹) oder R³⁰-SO₂- bedeuten, worin

R²⁸ und R²⁹

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten

15

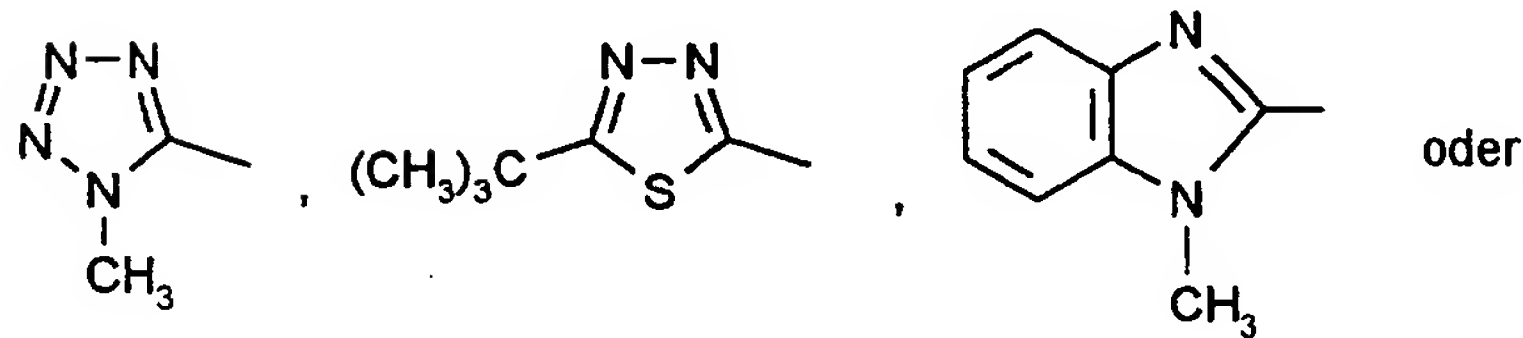
R³⁰

Methyl, Phenyl oder TolyI bedeutet,

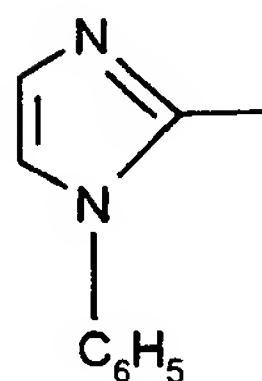
R²⁵

einen Rest der Formel

20



25



30

35

R²⁶

bedeutet,

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R²⁷

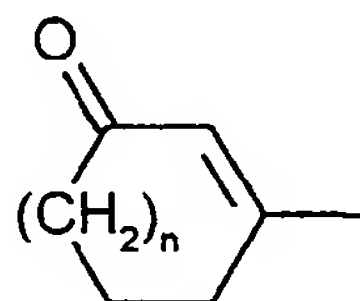
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Carboxy bedeutet

40

und/oder

die Cyclen gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

45



50

substituiert sind,

worin

n

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

55 und deren Salze und N-Oxide.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Physiologisch unbedenkliche Salze der 6-gliedrigen Heteroaryl-oxazolidinone können Salze der erfindungsgemä-
ßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlor-
wasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure,
Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure,
5 Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium-
oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammo-
niak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzyl-
amin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

10 Als Salze können außerdem C₁-C₄-Alkylhalogenide, insbesondere C₁-C₄-Alkyljodide fungieren.

Heterocyclus unter dem Substituenten D im Fall der direkten Anbindung an das Oxazolidinongerüst steht im Rahmen
der Erfindung im allgemeinen für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen 6-gliedrigen, aromatischen Hete-
rocyclus mit mindestens einem Stickstoffatom, oder für einen über ein Kohlenstoffatom, jeweils 6-gliedrigen, bi- oder
tricyclischen aromatischen Rest mit mindestens einem stickstoffhaltigem Ring, oder für β -Carbolin-3-yl oder für über
15 den 6-Ring direkt gebundenes Indolizinyll. Beispielsweise seien genannt Cinnolinyll, Pteridinyll, Phenanthridinyll, Acridinyll,
Phenanthrolinyll, Chinazolinyll, Chinoxalinyll, Naphthyridinyll, Phthalazinyll, Chinolyll, Isochinolyll, 4H-Chinolizinyll, Phena-
zinyll, Pyridyl, Pyrazinyll, Pyrimidinyll, Pyridazinyll, Indolizinyll, β -Carbolin-3-yl und über den 6-Ring direkt gebundenes
Indolizinyll.

Im weiteren Substitutionsfeld steht Heterocyclus auch für einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten
20 Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Bevorzugt werden
genannt: Thienyl, Furyll, Pyrrolyll, Pyrazolyll, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyll, Pyridazinyll, Thiazolyll, Oxazolyll, Imidazolyll,
Pyrrolidinyll, Piperidinyll oder Piperazinyll.

Dazu gehören auch über N-gebundene, 5- bis 6-gliedrige gesättigte Heterocyclen, die außerdem als Heteroatome
bis zu 2 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten können, wie beispielsweise Piperidyl, Morpholinyll
25 oder Piperazin oder Pyrrolidinyll. Besonders bevorzugt sind Piperidyl und Pyrrolidinyll.

Hydroxyschutzgruppe im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für eine Schutzgruppe
aus der Reihe: Trimethylsilyll, Triisopropylsilyll, tert. Butyl-dimethylsilyll, Benzyl, Benzyloxycarbonyll, 2-Nitrobenzyl, 4-Nitro-
benzyl, tert. Butyloxycarbonyll, Allyloxycarbonyll, 4-Methoxybenzyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyll, Tetrahydropyranyl,
Formyl, Acetyl, Trichloracetyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyll, Methoxyethoxymethyl, [2-(Trimethylsilyl)ethoxy]methyl,
30 Benzoyll, 4-Methylbenzoyll, 4-Nitrobenzoyll, 4-Fluorbenzoyll, 4-Chlorbenzoyll oder 4-Methoxybenzoyll. Bevorzugt sind Ace-
tyll, tert. Butyldimethylsilyll oder Tetrahydropyranyl.

Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutz-
gruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyll, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyll, 4-Methoxybenzyloxycarbonyll,
35 Methoxycarbonyll, Ethoxycarbonyll, tert. Butoxycarbonyll, Allyloxycarbonyll, Phthaloyll, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyll, Fluo-
renyl-9-methoxycarbonyll, Formyl, Acetyl, 2-Chloracetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyll, 4-Chlorben-
zoyll, 4-Brombenzoyll, 4-Nitrobenzoyll, Phthalimido, Isovaleroyll oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl,
4-Nitrophenyl, 4-Methoxyphenyl oder Triphenylmethyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
40 in welcher

R ¹	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR ² , -OSO ₂ R ³ oder - NR ⁴ R ⁵ steht,
	worin
45 R ²	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
R ³	geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Toluolyll bedeutet,
R ⁴ und R ⁵	gleich oder verschieden sind und
50	Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradket- tiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, tert. Butoxycar- bonyll oder Benzyloxycarbonyll bedeuten,
	oder
R ⁴ oder R ⁵	eine Gruppe der Formel -CO-R ⁶ bedeutet,
55	worin
R ⁶	Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,

D

5

10

R⁷ und R⁸

15

20

R^{7'} und R^{8'}

25

30

a

R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁵ und R¹⁶

35

R¹¹ und R¹²R¹⁴ und R¹⁷

40

R¹⁸

45

50

R²¹ und R²²55 R²⁰

für Cinnoliny, Pteridiny, Acridiny, Chinazoliny, Chinoxaliny, Naphthyridiny, Phthalaziny, Chinoly, Isochinoly, Pyridyl, Pyraziny, Pyrimidiny oder Pyridaziny steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls jeweils bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch durch Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Mercapto, Trifluormethyl, Formyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ gegebenenfalls substituiert sein kann,

worin

gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Formyl geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten bedeuten,

oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Piperidylring bilden, die gegebenenfalls, auch über die freie N-Funktion, durch Phenyl, Pyrimidyl, Methyl, Ethyl oder Acetyl substituiert sind,

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch einen Rest der Formel durch eine Gruppe der Formel -NR^{7'}R^{8'} substituiert sind,

worin

die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und/oder

die Cyclen gegebenenfalls durch (C₂-C₄)-Alkenylphenyl, Phenyl, Pyridyl oder Thienyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹³-SO₂-R¹⁴, R¹⁵R¹⁶N-SO₂-, R¹⁷-S(O)_a-, R¹⁸-N=CH- oder durch den Rest -CH(OH)-SO₃R²⁰ substituiert sind,

worin

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

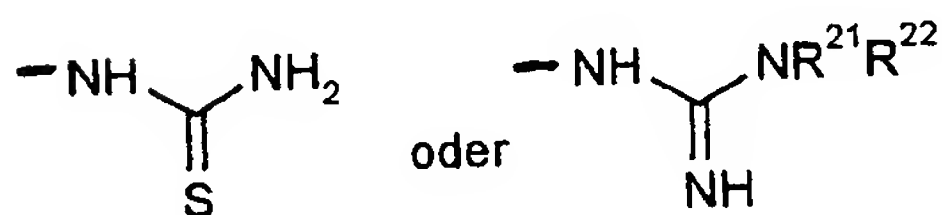
gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Toly oder Phenyl bedeuten,

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

Hydroxy, Benzyloxy oder einen Rest der Formel -NH-CO-NH₂,



bedeutet,

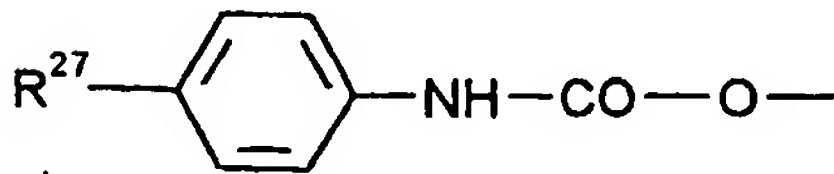
worin

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das seinerseits durch Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

Wasserstoff oder ein Natriumion bedeutet

und/oder ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Mercapto, Trifluormethyl, Formyl, Nitro, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxy-carbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Azido durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{23}R^{24}$, $R^{25}-S-$, $R^{26}-SO_2O-$ oder



substituiert sein kann,
worin

R^{23} und R^{24}

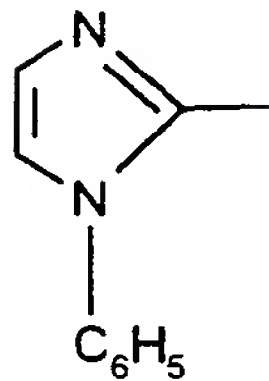
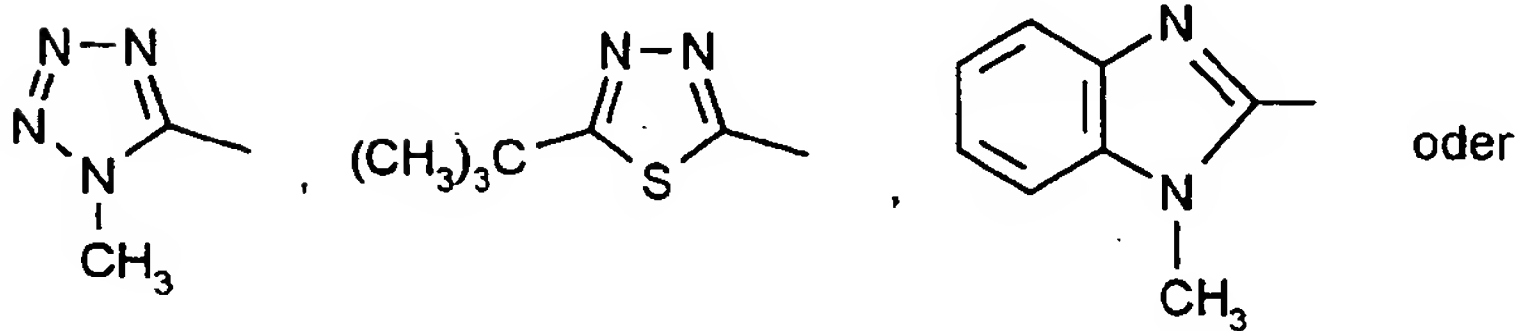
die oben angegebene Bedeutung von R^7 und R^8 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
oder einen Rest der Formel (P) (O) (OR^{28}) (OR^{29}) oder $R^{30}-SO_2-$ bedeuten,
worin

R^{28} und R^{29}

R^{30}

R^{25}

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,
Methyl, Phenyl oder Tölyl bedeutet,
einen Rest der Formel

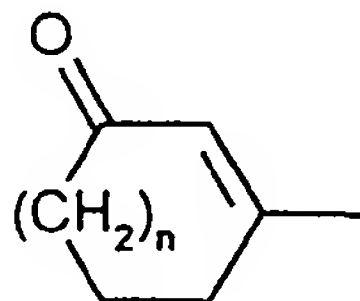


bedeutet,

R^{26}

R^{27}

Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Carboxy bedeutet
und/oder
die Cyclen gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert sind,
worin

n

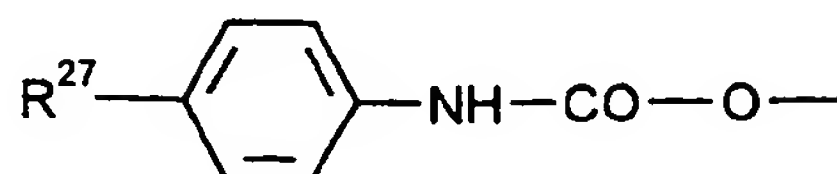
eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

und deren Salze und N-Oxide.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher

	R1	für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel $-OR^2$, $-OSO_2R^3$ oder $-NR^4R^5$ steht,
		worin
	R2	geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	R3	Methyl, Ethyl, Phenyl oder Toluolyl bedeutet,
5	R4 und R5	gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
		oder
	R4 oder R5	eine Gruppe der Formel $-CO-R^6$ bedeutet,
10		worin
	R6	Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff oder Phenyl bedeutet,
	D	für Cinnoliny, Chinoxaliny, Naphthyridiny, Phthalaziny, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl, Pyraziny, Pyrimidiny oder Pyridaziny steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls jeweils bis zu 2-fach gleich
15		oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ gegebenenfalls substituiert sein kann,
20		worin
	R7 und R8	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Formyl, Acetyl, Methyl oder Cylopropyl bedeuten, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholiny-, Pyrrolidiny-, Piperaziny- oder Piperidylring bilden, die gegebenenfalls, auch über die freie N-Funktion, durch Methyl, Ethyl, Phenyl, Pyrimidyl oder Acetyl substituiert sind,
25		und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^7R^8$ substituiert sind,
		worin
	R7 und R8	die oben angegebene Bedeutung von R7 und R8 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
30		und/oder
		die Cyclen gegebenenfalls durch 2-Phenylvinyl, Phenyl, Pyridyl oder Thienyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-CO-NR^9R^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $R^{18}-N=CH-$ oder durch den Rest $-CH(OH)-SO_3-R^{20}$ substituiert sind,
		worin
35	R9 und R10	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,
	R11 und R12	gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R7 und R8 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	R18	Hydroxy, Benzyloxy oder einen Rest der Formel $-NH-CO-NH_2$,
40		
		$\begin{array}{c} \text{—NH} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \text{S} \end{array} \quad \text{oder} \quad \begin{array}{c} \text{—NH} \quad \text{NR}^{21}\text{R}^{22} \\ \quad \quad \parallel \\ \quad \quad \text{NH} \end{array}$
45		oder bedeutet,
		worin
	R21 und R22	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten, die ihrerseits durch Phenyl oder Pyridyl substituiert sein können,
50	R20	Wasserstoff oder ein Natriumion bedeutet
		und/oder ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch
55		Hydroxy, Azido, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-

atomen oder durch eine Gruppe der Formel $-NR^{23}R^{24}$, $R^{25}-S-$, $R^{26}-SO_2O-$ oder



substituiert sein kann,
worin

R^{23} und R^{24}

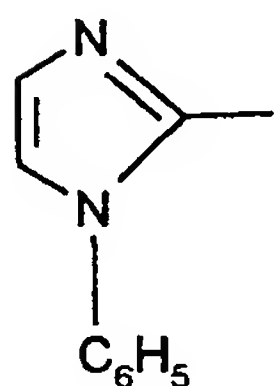
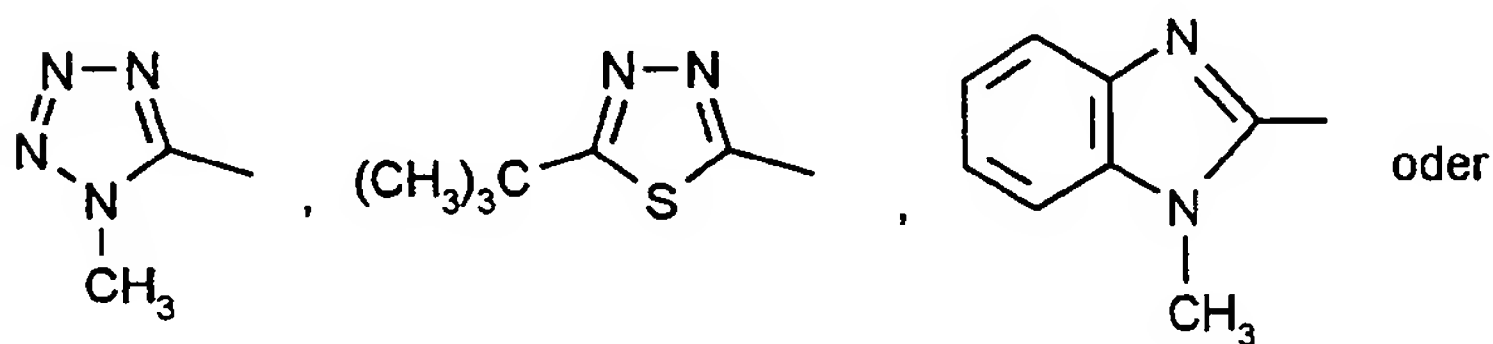
die oben angegebene Bedeutung von R^7 und R^8 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder einen Rest der Formel $P(O)(OCH_3)_2$ oder $R^{30}-SO_2-$ bedeuten

worin

R^{30}

R^{25}

Methyl, Phenyl oder TolyI bedeutet,
einen Rest der Formel

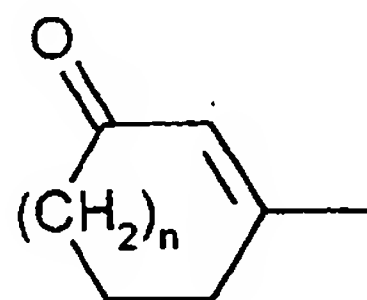


bedeutet,

R^{26}

R^{27}

Methyl, Ethyl oder Propyl bedeutet,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet
und/oder
die Cyclen gegebenenfalls durch einen Rest der Formel



substituiert sind,
worin

n

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

und deren Salze und N-Oxide.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) oder (III)



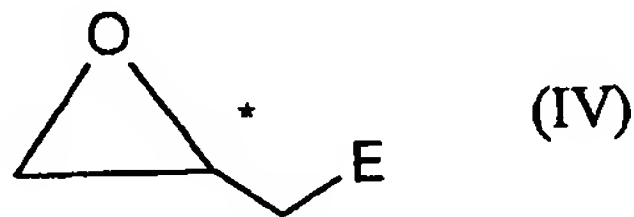
oder



in welchen

- 5 D die oben angegebene Bedeutungen hat,
mit Lithiumbromid/ $(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{P}(\text{O})$ und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV)

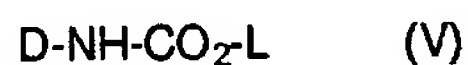
10



15

in welcher

- E für $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Acyloxy steht,
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base
umsetzt,
und im Fall $\text{R}^1 = \text{OH}$ durch eine typische Esterverseifung oder durch eine typische Umesterung die Hydroxyfunktion
freisetzt,
oder
25 [B] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

30

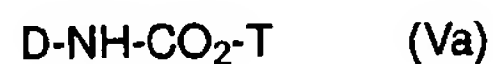
- D die oben angegebene Bedeutung hat
und

- 35 L für eine typische Schutzgruppe, vorzugsweise Benzyl steht,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, beispielsweise Lithiumalkylen oder Lithium-N-alkyl- oder
Lithium-N-silylalkylamiden, vorzugsweise N-Butyllithium, mit Epoxiden der allgemeinen Formel (IV) umsetzt,
oder

40

[C] im Fall $\text{R}^1 = \text{OH}$, zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (III) durch Abspaltung von Stickstoff in Alko-
holen in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Va)



45

in welcher

- D die oben angegebene Bedeutung hat
und

50

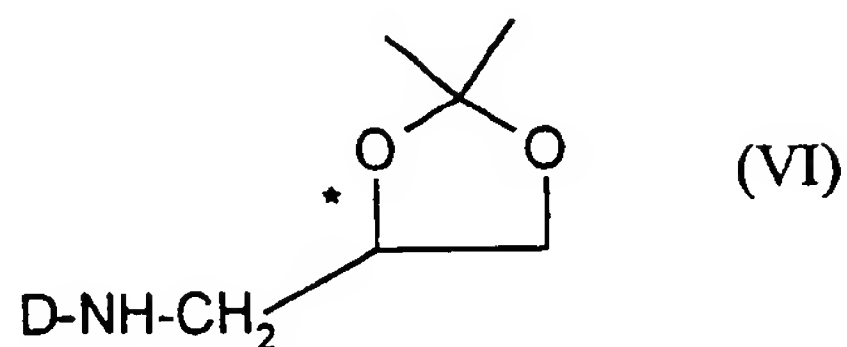
- T für geradkettiges oder verzweigtes $\text{C}_2\text{-C}_6$ -Alkyl, vorzugsweise n-Butyl steht,

überführt,

55

und in einem zweiten Schritt wie unter [A] beschrieben in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base, vor-
zugsweise Lithium-N-alkyl- oder N-Silylalkylamiden oder n-Butyllithium und Epoxiden der allgemeinen Formel (IV)
umsetzt,
oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

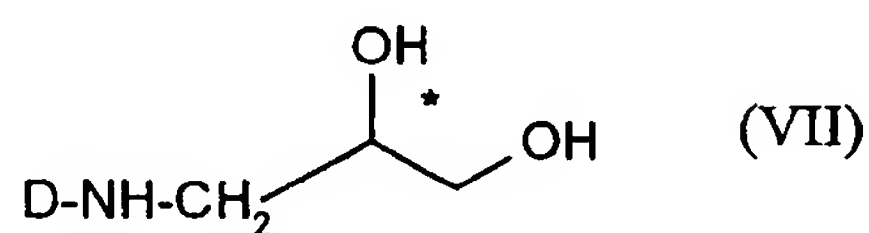


10 in welcher

D die oben angegebene Bedeutung hat,

15 entweder direkt mit Säuren und Kohlensäurediethylester
umsetzt,

oder zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) mit Säuren die Verbindungen der
allgemeinen Formel (VII)



25 in welcher

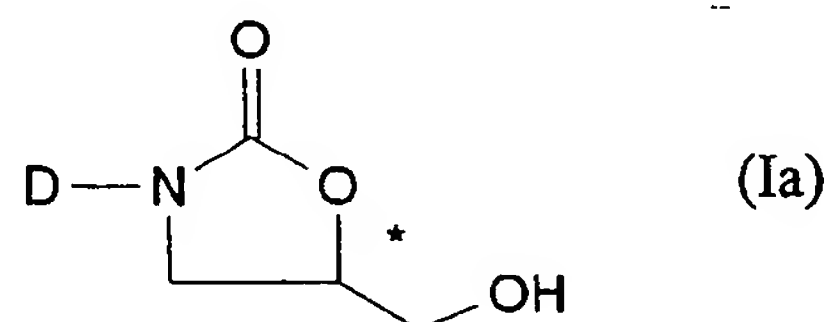
D die oben angegebene Bedeutung hat

herstellt,

und anschließend in Anwesenheit eines Hilfsmittels in inerten Lösemitteln cyclisiert,

oder

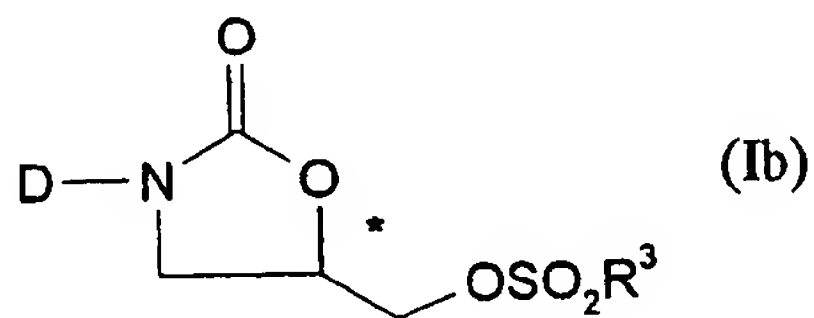
35 [E] zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



45 in welcher

D die oben angegebene Bedeutung hat,

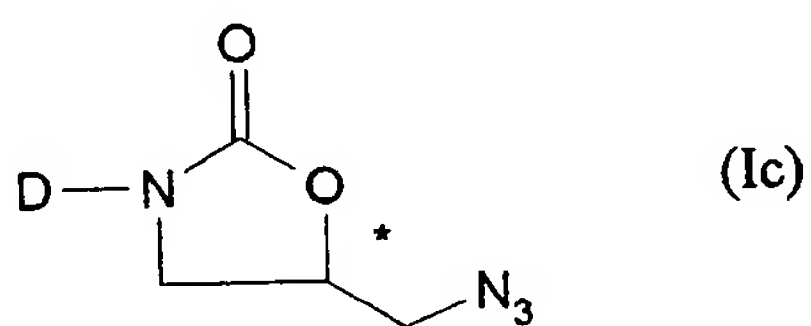
durch Umsetzung mit (C₁-C₄)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



in welcher

15 D und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

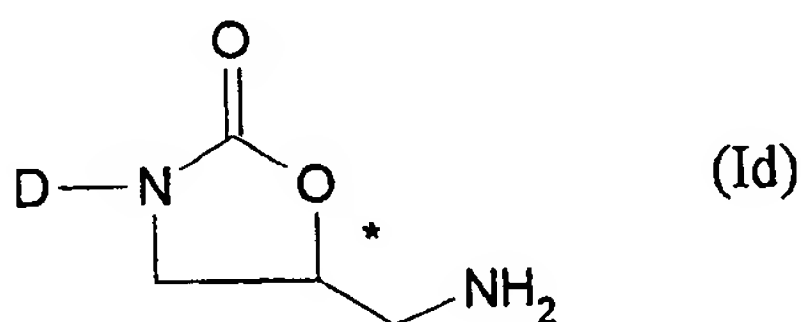
überführt,
anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



in welcher

30 D die oben angegebene Bedeutung hat,

herstellt,
in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-O)₃P oder PPh₃, vorzugsweise (CH₃O)₃P in inerten Löse-
mitteln und mit Säuren in die Amine der allgemeinen Formel (Id)



in welcher

D die oben angegebene Bedeutung hat,

50 überführt,
und durch Umsetzung mit Acetanhydrid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (VIII)



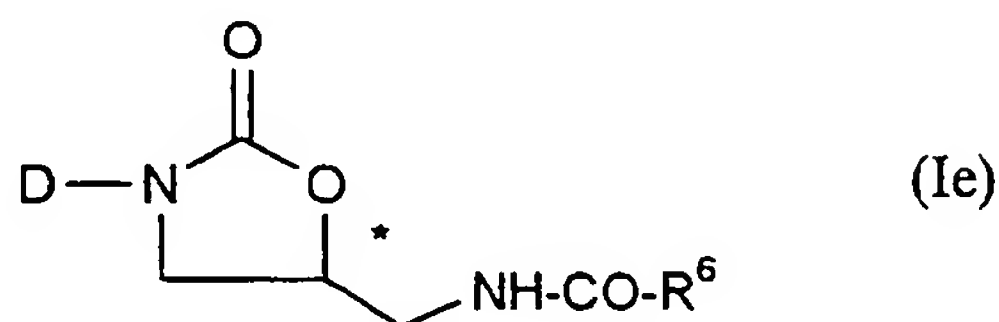
55 in welcher

R⁶ die oben angegebene Bedeutung hat

und

R^{31} für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest $-OCOR^6$ steht,

in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

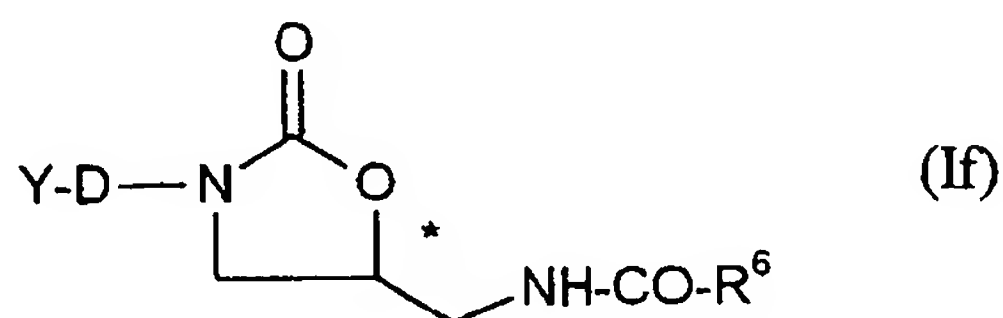


in welcher

D und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben

herstellt,
oder

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) durch eine Halogenierung, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Silberkatalysators, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (If)



in welcher

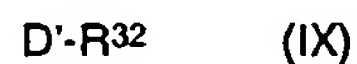
Y für Halogen, vorzugsweise für Brom oder Jod steht,

und

D und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,
oder

[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (If) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

D' für einen der unter D oben aufgeführten, gegebenenfalls substituierten, monocyclischen Heterocyden, Phenyl oder (C_2-C_8) -Alkenylphenyl steht,

und

R^{32} für den Boronsäurerest $-B(OH)_2$ oder
für einen zinnorganischen Rest der Formel $-SnR^{33}R^{34}R^{35}$ steht,

worin

R^{33} , R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und C_1-C_4 -Alkyl bedeuten,

in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Palladiumkatalysators umgesetzt,
und im Fall der N-Oxide eine Oxidation durchführt,

und im Fall R^4 , R^5 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{18} und $R^{19} \neq H$ eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt,
und gegebenenfalls weitere Substituenten oder bereits vorhandene funktionelle Gruppen nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Redoxreaktionen, Substitutionsreaktionen und/oder Verseifungen oder Ein- und Abbau von Schutzgruppen, einführt bzw. derivatisiert.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

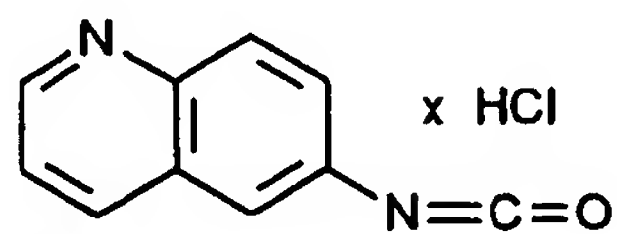
50

55

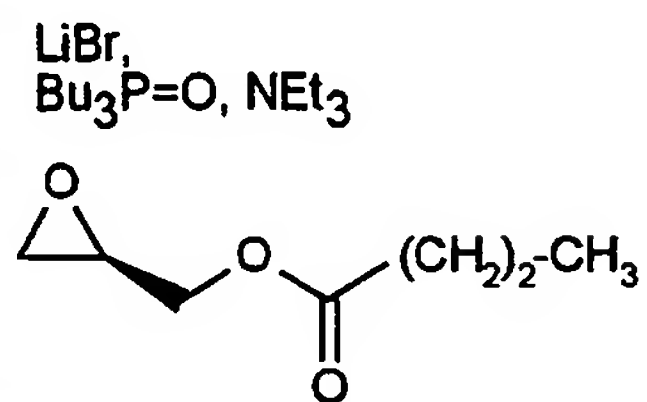
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]

5



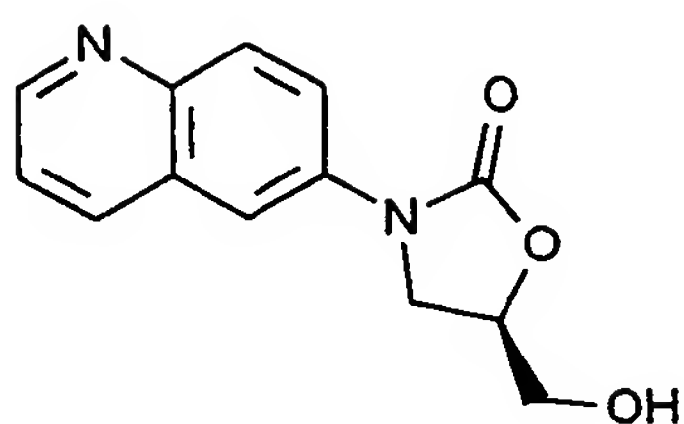
10



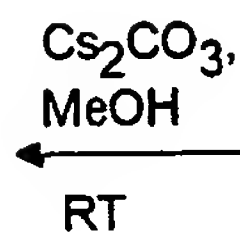
15

Xylol, Rückfluß

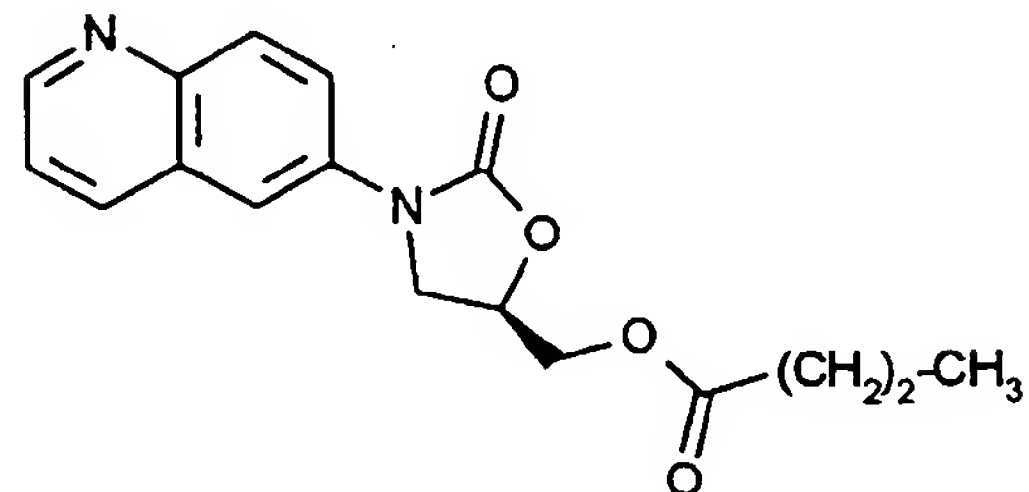
20



25



30



35

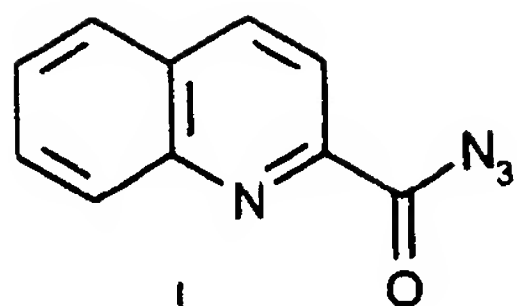
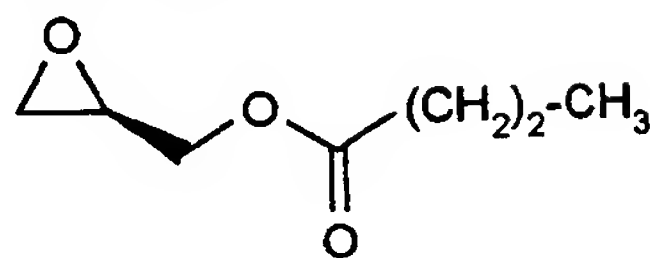
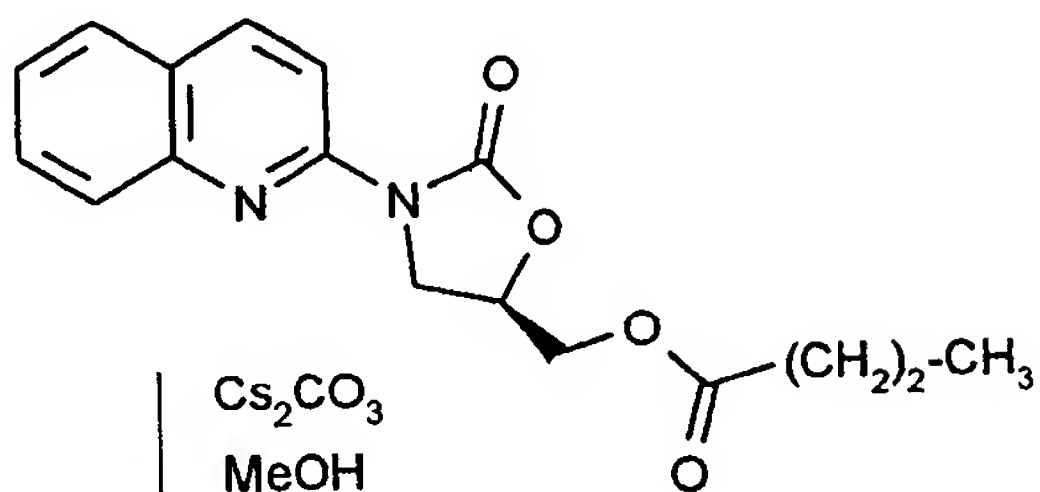
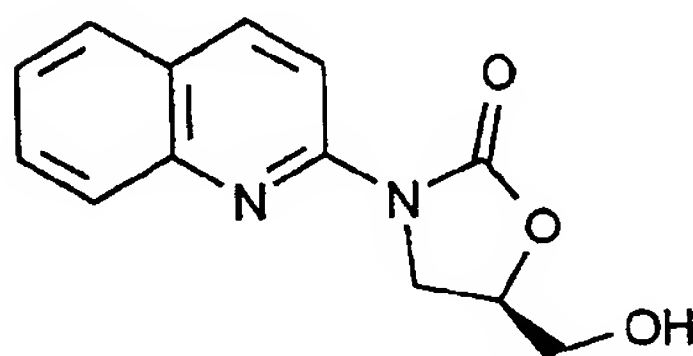
40

45

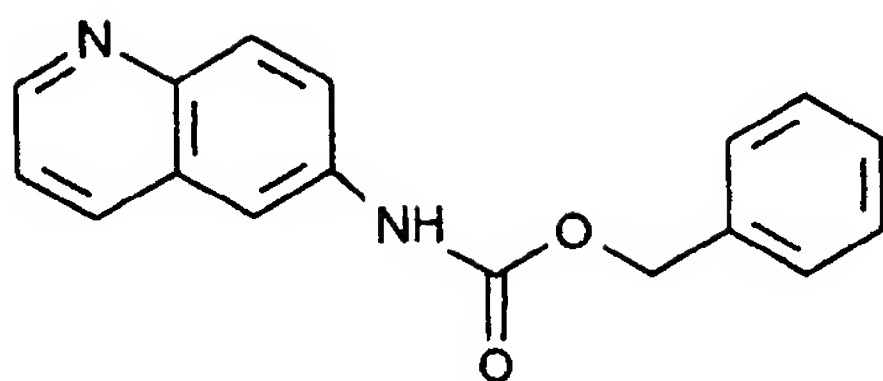
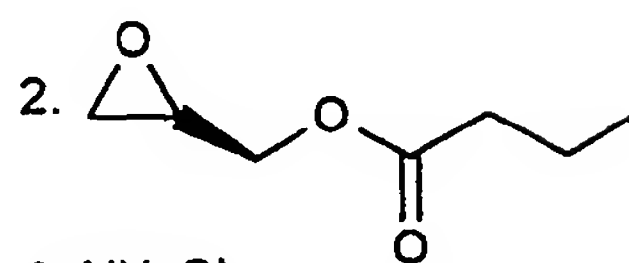
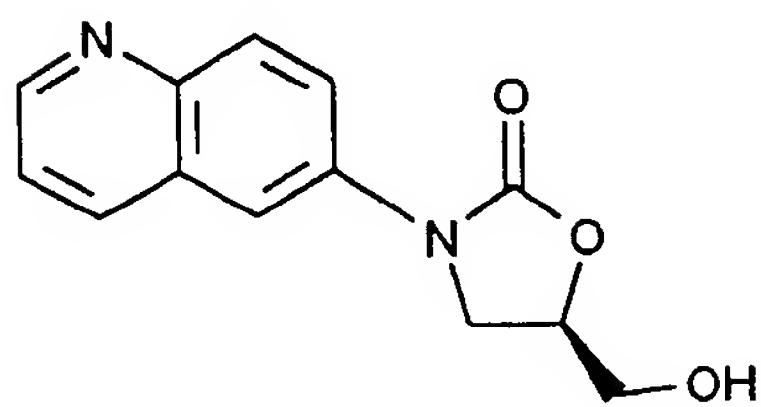
50

55

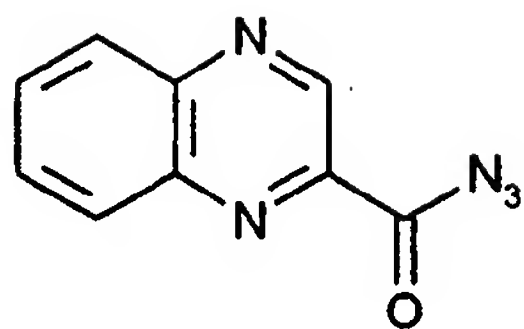
[A]

LiBr, $\text{Bu}_3\text{P=O}$ Xylol, Rückfluß, $-\text{N}_2$  Cs_2CO_3
MeOH

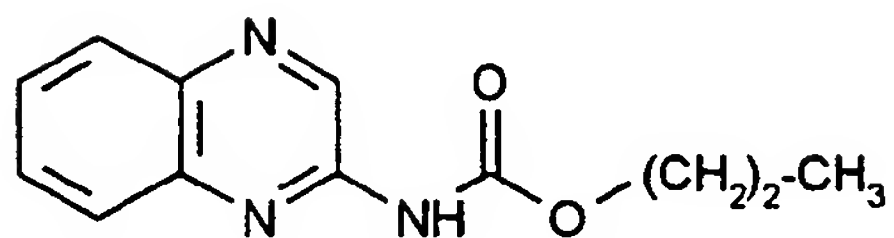
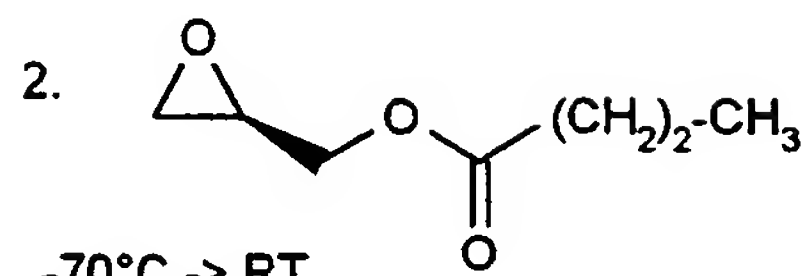
[B]

1. n-BuLi
THF3. NH_4Cl 

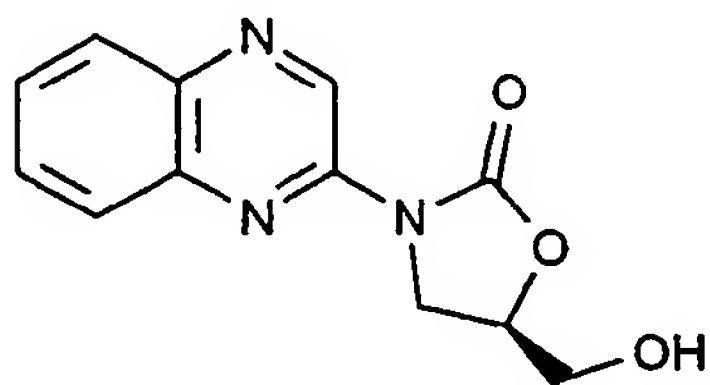
[C]



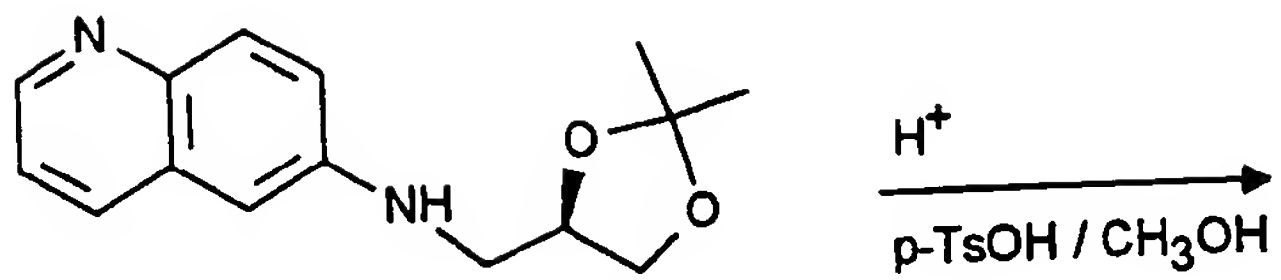
n-BuOH, Rückfluß

- N₂1. LiN[SiMe₃]₂, THF

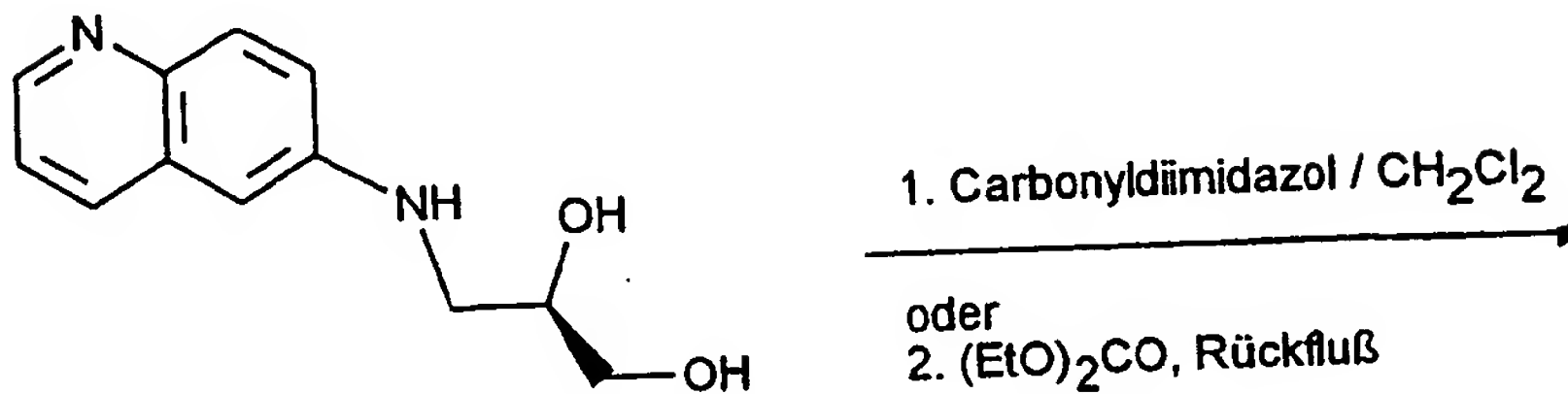
-70°C -> RT

3. NH₄Cl

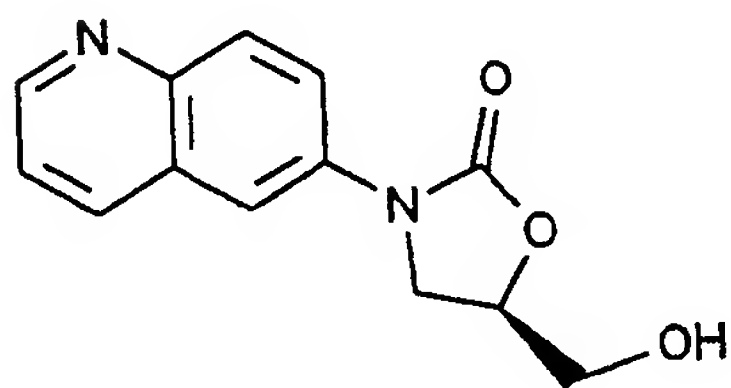
[D]



10



15



20

25

30

35

40

45

50

55

[E]

5

10

15

20

25

30

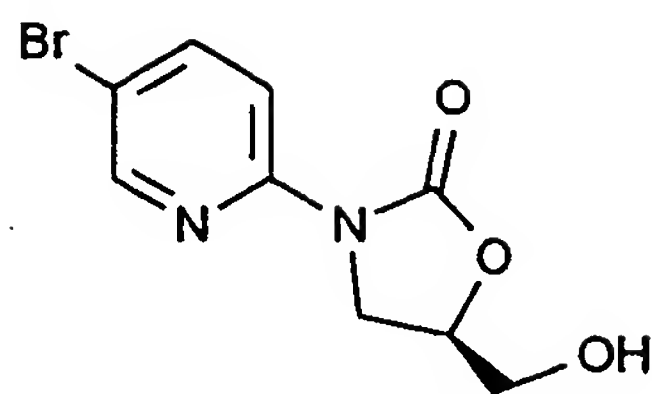
35

40

45

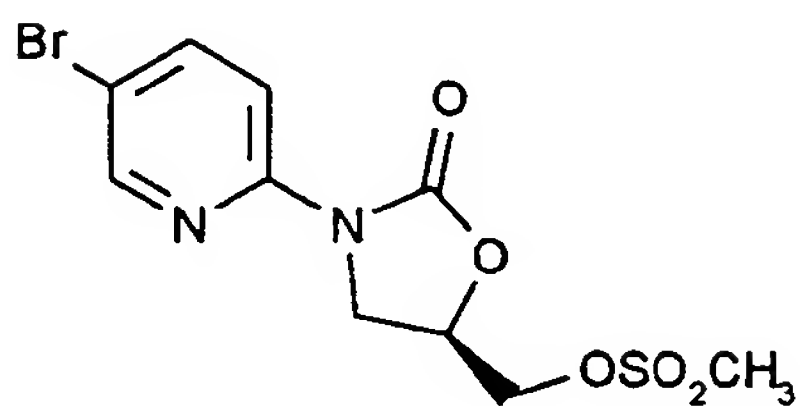
50

55

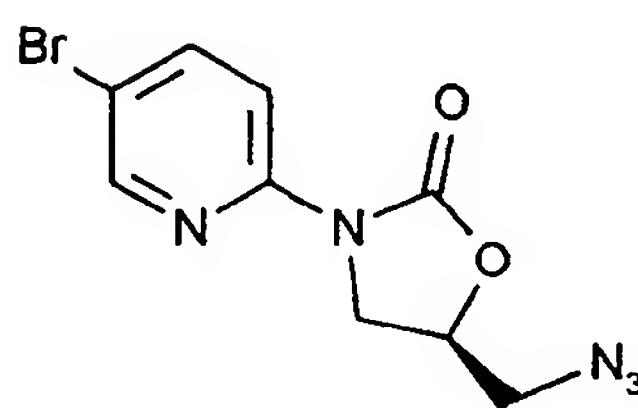


ClSO_2CH_3 , NEt_3 , CH_2Cl_2
 $0 - 5^\circ\text{C}$

(95%)

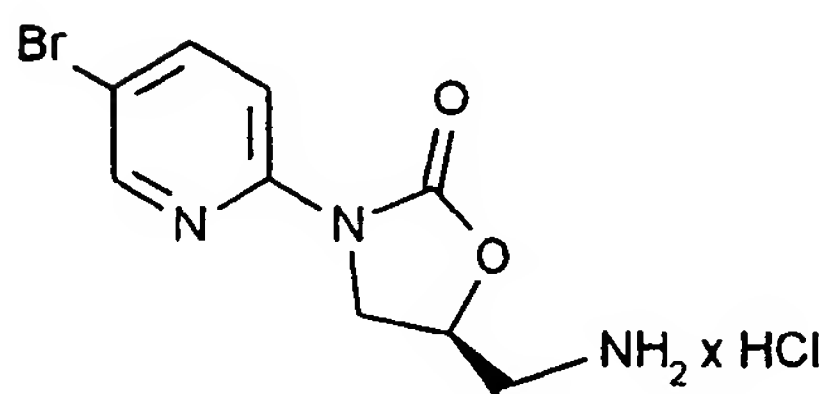
 NaN_3 , DMF, 70°C

(95%)

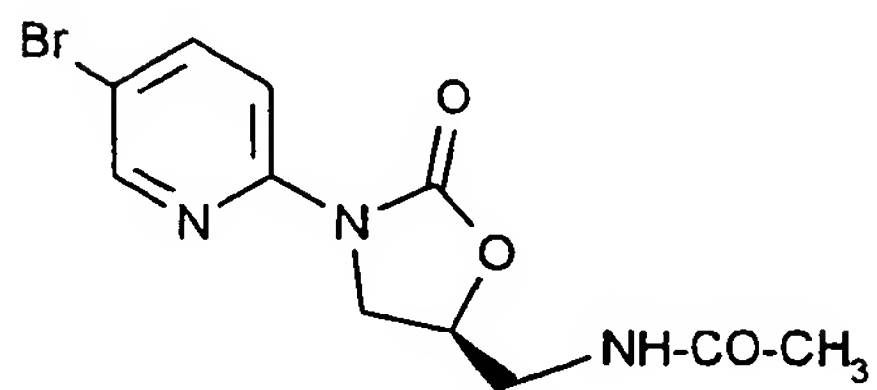


$(\text{MeO})_3\text{P}$, 1,2-DME, 90°C
6N, HCl, 90°C

(85%)



AcCl, THF

 Et_3N , -5°C 

[F]

5

10

15

20

25

30

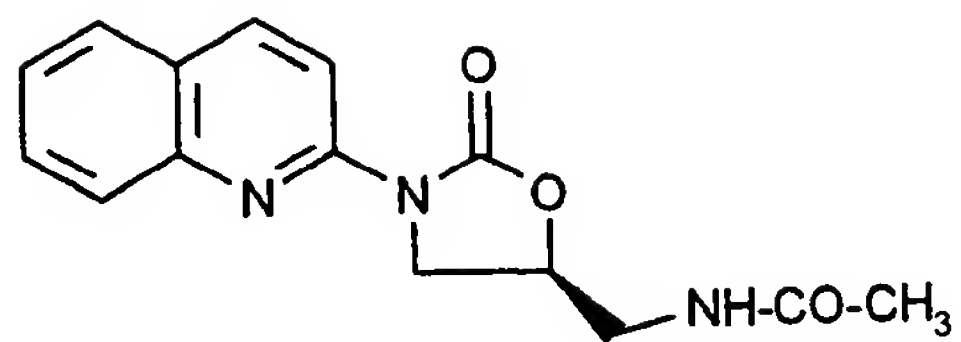
35

40

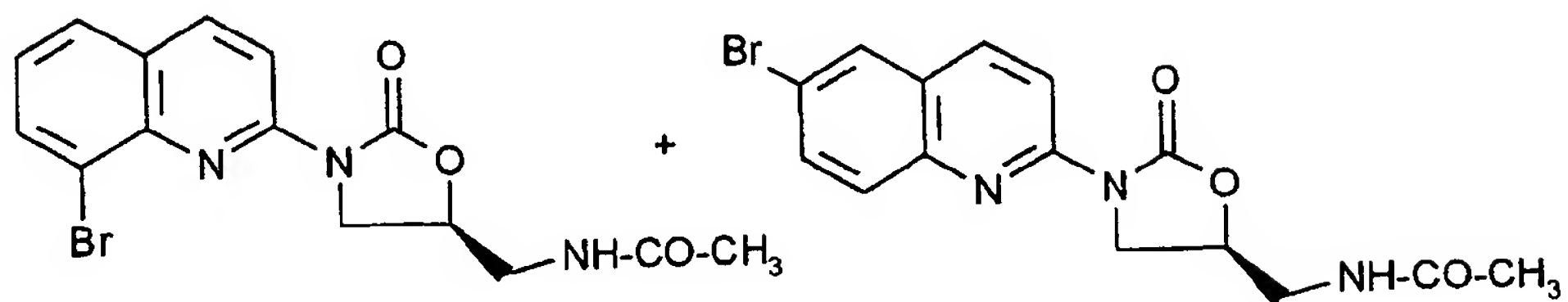
45

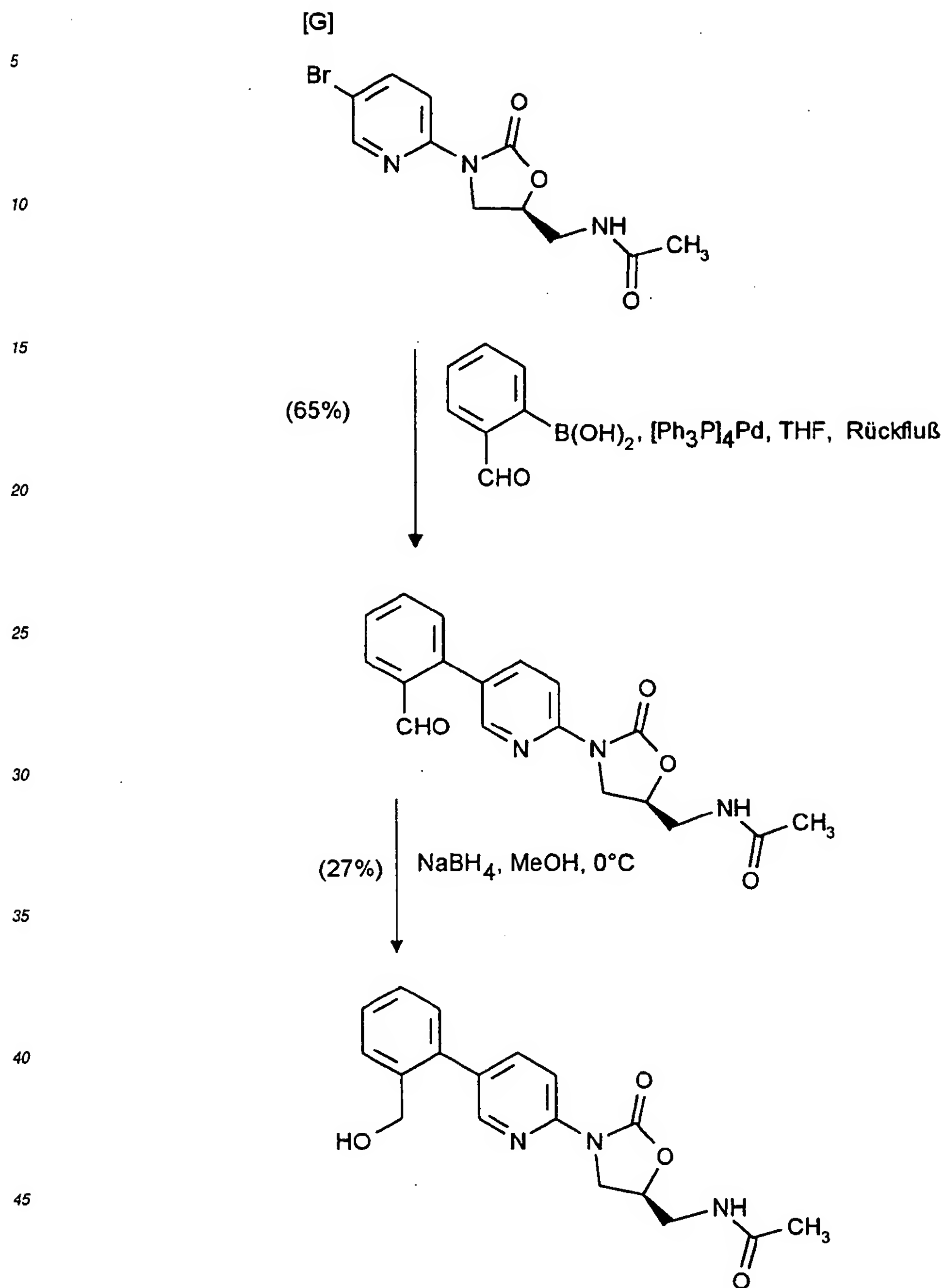
50

55



CHCl₃
CH₃CN
Br₂
Silbertrifluoracetat





Als Lösemittel eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder tert. Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formeln (II), (III), (IV) und (Va) eingesetzt.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Das Verfahren [A] erfolgt bevorzugt in Xylol oder Dichlorbenzol, gegebenenfalls in Gegenwart von Triethylamin, unter Rückfluß.

Die basenkatalysierte Umesterung wird mit einem der oben aufgeführten Alkohole, vorzugsweise Methanol, in einem Temperaturbereich von -10°C bis +40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrazinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Caesiumcarbonat.

Das Verfahren [B] erfolgt in einem der oben aufgeführten Ether mit Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylaminen, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-bis(trimethylsilyl)amid, vorzugsweise in Tetrahydrofuran und Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder n-Butyllithium, in einem Temperaturbereich von -100°C bis +20°C, vorzugsweise von -75°C bis -40°C.

Für das Verfahren [C] eignen sich für den 1. Schritt vorzugsweise die oben aufgeführten Alkohole, im Falle der anschließenden Cyclisierung Tetrahydrofuran.

Als Basen für die Cyclisierung eignen sich vorzugsweise die oben aufgeführten Lithium-N-silylalkylverbindungen oder n-Butyllithium. Besonders bevorzugt ist n-Butyllithium.

Der erste Reaktionsschritt wird bei der Siedetemperatur des entsprechenden Alkohols, die Cyclisierung in einem Temperaturbereich von -70°C bis Raumtemperatur durchgeführt.

Die Cyclisierung [D] wird in Anwesenheit eines Hilfsmittels und/oder Anwesenheit einer Säure durchgeführt.

Als Säuren eignen sich im allgemeinen anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure. Besonders bevorzugt ist Salzsäure.

Die Säure wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 2 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) eingesetzt.

Als Hilfsmittel eignen sich die üblichen Reagenzien wie Phosgen, Carbonyldiimidazol oder Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäuretrichlormethylester. Bevorzugt sind Carbonyldiimidazol, Kohlensäurediethylester oder Chlorameisensäuretrichlormethylester.

Als Lösemittel eignen sich die oben aufgeführten Halogenkohlenwasserstoffe. Bevorzugt ist Methylenchlorid.

Die Cyclisierungen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis 100°C, vorzugsweise bei -20°C bis Raumtemperatur.

Die Acylierung [E] erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether oder Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C, bevorzugt von -10°C bis Raumtemperatur.

Die Kupplungsreaktionen [G] mit den Boronsäure- und Zinnarylverbindungen erfolgt ebenfalls in einem der oben aufgeführten Ether oder Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Toluol und in Anwesenheit eines Palladiumkomplexes.

Als Palladiumkomplexe eignen sich beispielsweise Pd[P(C₆H₅)₃]₄, [(C₆H₅)₃P]₂PdCl₂ oder (C₆H₅CN)₂PdCl₂. Bevorzugt ist [(C₆H₅)₃P]₄Pd.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 150°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösemittels.

Die Reduktionen erfolgen im allgemeinen mit Hydriden in inerten Lösemitteln oder mit Boranen, Diboranen oder ihren Komplexverbindungen.

Bevorzugt werden die Reduktionen mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden sowie Boranen durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Boran-Tetrahydrofuran eingesetzt.

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Pal-

ladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Bevorzugt wird die Reaktion mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumcyanoborhydrid eingesetzt.

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten

Lösemittel zu verwenden.

Die Oxidation zum N-oxid erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise Metachlorperbenzoesäure, Wasserstoffperoxid oder Peressigsäure, vorzugsweise mit Metachlorperbenzoesäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, bevorzugt von 0°C bis 40°C.

Die Abspaltung der Hydroxyschutzgruppen erfolgt im allgemeinen nach üblicher Methode, beispielsweise durch hydrogenolytische Spaltung der Benzylether in den oben aufgeführten inerten Lösemitteln in Anwesenheit eines Katalysators mit Wasserstoff-Gas.

Die Abspaltung der Aminoschutzgruppe erfolgt im allgemeinen, ebenfalls nach üblichen Methoden, abspaltet und zwar vorzugsweise Boc mit Salzsäure in Dioxan, Fmoc mit Piperidin und Z mit HBr/HOAc oder durch Hydrogenolyse.

Die oben aufgeführten anderen Derivatisierungsreaktionen erfolgen im allgemeinen nach denen in Compendium of Organic Synthetic Methods, T.T. Harrison und S. Harrison, Wiley Interscience, publizierten Methoden.

Bevorzugt werden Redoxreaktionen, reduktive Aminierung, Umesterung und die Halogenisierung von Methylgruppen mit N-Bromsuccinimid (NBS) oder N-Chlorsuccinimid (NCS) aufgeführt, die im folgenden beispielhaft erläutert werden.

Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperaturen bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung erfolgen im allgemeinen in inerten Lösemitteln in Anwesenheit einer Base und eines Dehydratisierungsmittels.

Als Lösemittel eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Dichlormethan und Tetrahydrofuran.

Als Basen für die Amidierung und die Sulfoamidierung eignen sich die üblichen basischen Verbindungen. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali- und Erdalkalihydroxide wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, oder Alkalialkolate wie beispielsweise Natriummethanolat oder -ethanolat, Kaliummethanolat oder -ethanolat oder Kalium-tert.buylat, oder organische Amine wie Benzyltrimethylammoniumhydroxid, Tetrabutylammoniumhydroxid, Pyridin, Triethylamin oder N-Methylpiperidin.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.

Die Amidierung und die Sulfoamidierung werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Amidierung und der Sulfoamidierung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 1,5 Mol, bezogen auf 1 Mol der jeweiligen Carbonsäure, eingesetzt.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphoniumhexyfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder 4-Dimethylaminopyridin.

Als Basen eignen sich für die Verseifung die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

5 Als Lösemittel eignen sich für die Verseifung Wasser oder die für eine Verseifung üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

10 Die Verseifung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von +20°C bis +80°C durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Verseifung bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Verseifung wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 15 1 bis 1,5 Mol bezogen auf 1 Mol des Esters eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanten.

Die Veresterung erfolgt im allgemeinen mit den entsprechenden Alkoholen in Anwesenheit von Säuren, vorzugsweise Schwefelsäure, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, vorzugsweise von 50°C bis 100°C und Normaldruck.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (VIII) und (IX) sind bekannt oder können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind größtenteils neu und können beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man die entsprechenden Amine mit Chlorameisensäuretrichlorethylester in einem der oben 25 aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Xylol bei Rückflußtemperatur umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind teilweise bekannt oder neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man ausgehend von den entsprechenden Carbonsäuren entweder mit Chlorameisensäureisobutylester / Aceton, Natriumazid/Wasser oder mit Diphenylphosphorylazid / Tetrahydrofuran oder mit Xylol oder 30 Methylenchlorid in Gegenwart einer der oben angegebenen Basen, vorzugsweise Triethylamin, bei -10°C bis Raumtemperatur umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (Va) sind teilweise bekannt oder neu und können entweder durch Abspaltung von Stickstoff aus den entsprechenden Carbonsäureaziden und Umsetzung mit den entsprechenden Alkoholen oder durch Umsetzung der entsprechenden Amine mit Chlorameisensäureestern, vorzugsweise Chlorameisensäurebenzylester in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem 35 Temperaturbereich von -10°C bis 200°C, vorzugsweise von 0°C bis 150°C, hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind größtenteils neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) sind neu und können beispielsweise wie unter [A], [B], [D] oder [E] 40 beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib), (Ic), (Id), (Ie) und (If) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind größtenteils bekannt oder neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man ausgehend von den freien Aminen (Ia) entweder mit dem Acetonid von Glycerinaldehyd in 45 Methanol und in Anwesenheit von Natriumacetat / Natriumcyanborhydrid oder von Natriumborant und Methanol in einem Temperaturbereich von -20°C bis +40°C, bevorzugt von -10°C bis 20°C und Normaldruck umsetzt.

Die Einführung des Halogenatoms Y (Verbindungen der allgemeinen Formel (If)) erfolgt im Fall von Brom und Iod entweder mit elementarem Brom oder Iod, oder im Fall von Brom oder Jod in Anwesenheit eines Silber-Salzes, in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise Methylenchlorid, Acetonitril oder Chloroform, in einem Temperaturbereich von -30°C bis +60°C, bevorzugt von 0°C bis +30°C und Normaldruck. 50

Als Silber-Salze eignen sich beispielsweise Silbertetrafluoroborat, Silbertrifluormethansulfonat oder Silbertrifluoracetat.

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) wurden per Reihenverdünnungsverfahren auf Iso-Sensitest Agar (Oxoid) bestimmt. Für jede Prüfungssubstanz wurde eine Reihe von Agarplatten hergestellt, die bei jeweils doppelter 55 Verdünnung abfallende Konzentrationen des Wirkstoffes enthielten. Die Agarplatten wurden mit einem Multipoint-Inokulator (Denley) beimpft. Zum Beimpfen wurden Übernachtskulturen der Erreger verwandt, die zuvor so verdünnt wurden, daß jeder Impfpunkt ca. 10^4 koloniebildende Partikel enthielt. Die beimpften Agarplatten wurden bei 37°C bebrütet, und das Keimwachstum wurde nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert ($\mu\text{g/ml}$) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der mit bloßem Auge kein Wachstum zu erkennen war.

Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanzen angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtskulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1:250 verdünnt wurden. Zu 100 µl der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 µl Inokulationslösung gegeben.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden abgelesen. Der MHK-Wert (µg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

MHK-Werte (µg/ml):

Bsp.-Nr.	Staph. 133	Staph. 48N	Staph 25701	Staph. 9TV	E. coli Neumann	Klebs. 57 USA	Psdm. Bonn
29	8	8	8	8	>64	>64	--
36	4	4	4	1	>32	>32	>32
37	1	1	1	0,5	>32	>32	>32
38	4	4	8	2	>32	>32	>32
39	0,25	0,5	0,5	0,125	>32	>32	>32
40	1	1	1	0,5	>32	>32	>32
41	2	4	4	1	>32	>32	>32
42	4	4	4	4	>64	>64	--
43	0,25	0,5	0,5	0,25	>32	>32	>32
44	2	4	2	2	>32	>32	>32
46	8	2	4	2	>64	>64	>64
47	4	2	1	1	>64	>64	>64
48	4	2	2	1	>64	>64	>64
59	1	2	1	1	>32	>32	>32

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Id), (Ie) und (If) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Bakterien sowie Mycobacterien,

Corynebakterien, Haemophilus Influenzae und Anaerobae Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen, wie Mycoplasmen, bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Die neuen Verbindungen können in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. Lactamaseinhibitoren z.B. mit Penicillinen, die besonders penicillinasefest sind und Clavulansäure kombiniert werden. Eine solche Kombination wäre z.B. die mit Oxacillin oder Dicloxacillin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

30 Anhang zum experimentellen Teil

Liste der verwendeten Laufmittelgemische zur Chromatographie:

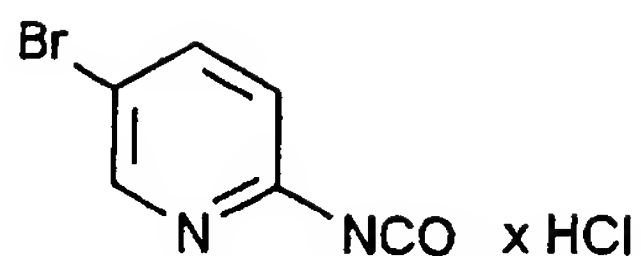
- | | |
|-------|---------------------------|
| I | Dichormethan : Methanol |
| 35 II | Toluol : Ethylacetat |
| III | Acetonitril : Wasser |
| IV | Ethylacetat |
| V | Petrolether : Ethylacetat |

40 Abkürzungen:

- | | |
|-------|------------------------|
| Z | Benzyloxycarbonyl |
| Boc | tert. Butyloxycarbonyl |
| DMF | Dimethylformamid |
| 45 Ph | Phenyl |
| Me | Methyl |
| THF | Tetrahydrofuran |
| CDI | Carbonylimidazol |
| DCE | Dichlorethan |

Ausgangsverbindungen

5-Brom-2-isocyanato-pyridin Hydrochlorid



15 Zu einer gerührten Lösung von 100 g (0,58 mol) 2-Amino-5-brompyridin in 400 ml 1,2-Dichlorethan tropft man in der Siedehitze 78,0 ml (0,64 mol) Chlorameisensäuretrichlorethylester. Nach der Zugabe wird 2h im Rückfluß gekocht, dann darf sich das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit 100 ml 1,2-Dichlorethan gut gewaschen und im Hochvakuum über Natriumhydroxid getrocknet. Man erhält 98,3 g (72%) der Titelverbindung als gelben Feststoff.

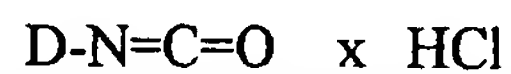
20 Schmp.: 248-254°C (Zers.)

$R_f = 0,23$ (Ethylacetat)

MS (EI) $m/z = 198$ (M)⁺

Wie für Beispiel I beschrieben, erhielt man aus den entsprechenden heteroaromatischen Aminen durch Umsetzung mit Chlorameisensäuretrichlormethylester die Hydrochloride folgender Isocyanate:

Tabelle I:

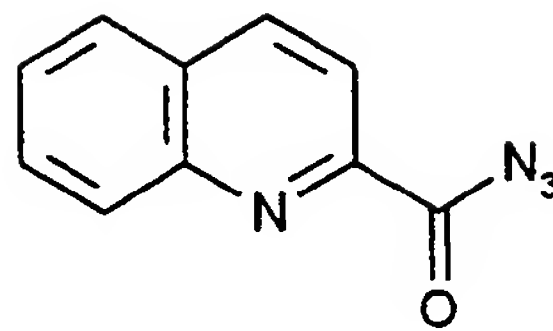


Bsp.- Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp . (°C)	MS (DCI, NH ₃) $m/z = (M+H)^+$
II		90	>265	171
III		75	166	200

Beispiel IV**Chinolin-2-carbonsäureazid**

5

10



15

Eine auf -10°C gekühlte, gerührte Suspension von 30,0 g (0,17 mol) Chinolin-2-carbonsäure in 385 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird mit 47 ml (0,34 mol) Triethylamin versetzt und 10 min. bei -10°C gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Danach tropft man 73,0 ml (0,34 mol) Diphenylphosphorylazid zu und läßt die Reaktionsmischung 20 h bei 0°C im Kühlschrank stehen. Danach wird die Mischung in 350 ml eiskalte verdünnte NaHCO₃-Lösung eingerührt. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 88,9 g (86%) der Titelverbindung als hellen Feststoff. R_f = 0,35 (Toluol : Ethylacetat 9:1)

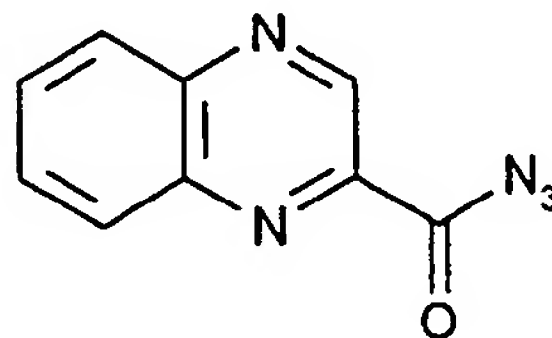
20

Beispiel V

25

Chinoxalin-2-carbonsäureazid

30



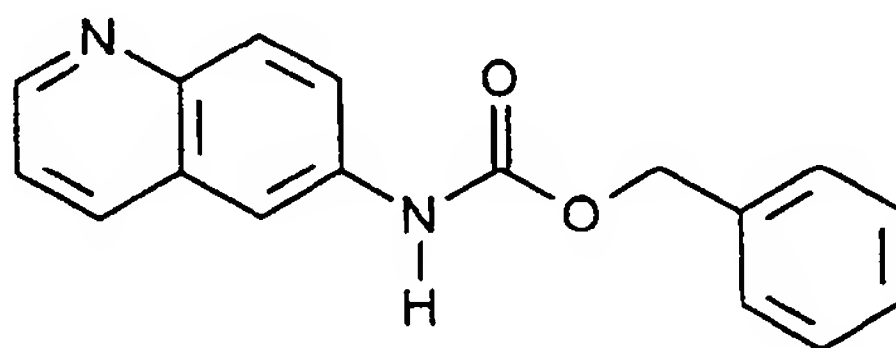
35

Wie für Beispiel IV beschrieben erhielt man aus 2,60 g (15,0 mmol) Chinoxalin-2-carbonsäure 2,87 g (96%) des entsprechenden Säureazids, als braunes Pulver. R_f = 0,65 (Dichlormethan : Ethylacetat 9:1)

40

Beispiel VI**6-Benzyloxycarbonylamino-chinolin**

45



50

55

Zu einer auf 0°C gekühlten, gerührten Lösung von 10,0 g (69,36 mmol) 6-Aminochinolin in 160 ml Wasser und 80 ml THF werden innerhalb von 30 min 13,0 ml (76,28 mmol) Chlorameisensäurebenzylester getropft, wobei pH = 10 durch

gleichzeitige Zugabe einer 4 N NaOH Lösung gehalten wird. Man rührt noch 2 h bei 0°C nach, dampft das THF im Vakuum ab und extrahiert den Rückstand mit 3 x 50 ml Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet, das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 450 g Kieselgel (Toluol : Ethylacetat 1:4) gereinigt. Man erhält 11,60 g (60%) der Titelverbindung als Kristalle.

5 Schmp.: 122°C

R_f = 0,43 (Toluol : Ethylacetat 1:4)

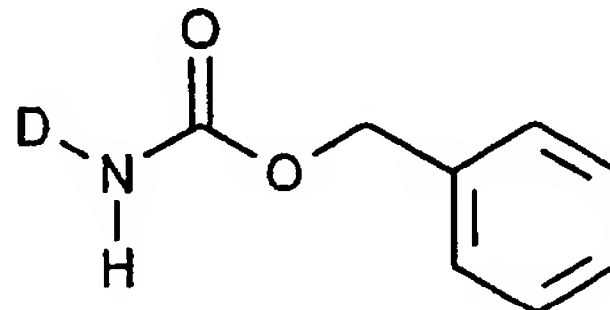
MS (EI) m/z = 278 (M⁺)

1H-NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ = 5,22 (s, 2H, CH₂O); 7,3 - 7,5 (m, 6H, Ph, Chinolin-H); 7,78 (dd, J = 1,5, 9 Hz, 1H, Chinolin-H); 7,96 (d, J = 9 Hz, 1H, Chinolin-H); 8,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,25 (d, J = 9 Hz, 1H, Chinolin-H); 8,77 (m, 1H, Chinolin H-2).

10 Wie für Beispiel VI beschrieben erhielt man aus den entsprechenden Heteroaromaten durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester die in der Tabelle II aufgeführten Verbindungen:

15

Tabelle II:



20

25

30

35

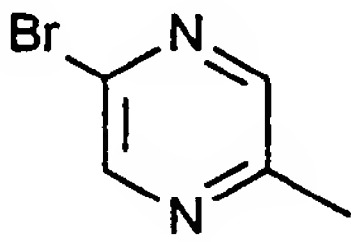
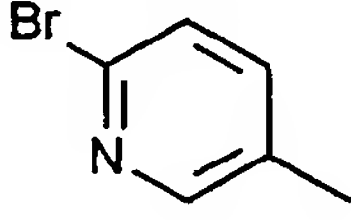
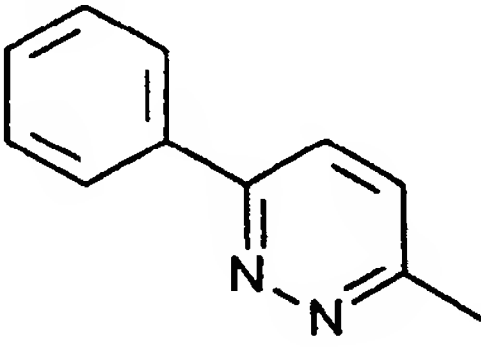
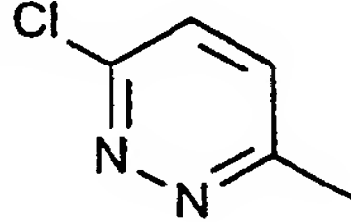
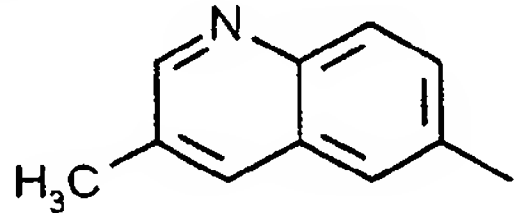
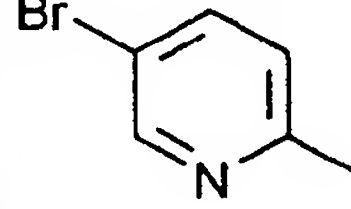
40

45

50

55

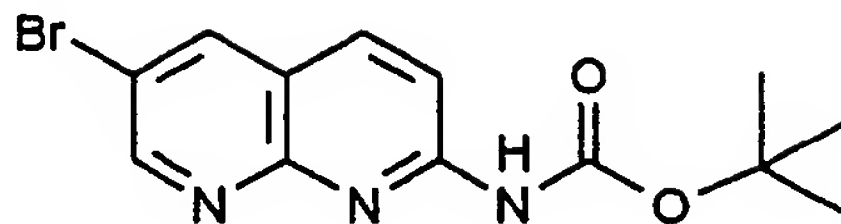
Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp.: [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)
VII		47	85	0,69 V (1:1)
VIII		76	108	0,57 II (9:1)
IX		48		0,55 V (1:1)

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp.: [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)
X		36	151	0,43 I (9:1)
XI		86		0,59 I (100:3)
XII		75	180	0,63 V (1:1)
XIII		48	153	0,67 V (1:1)
XIV		64	231	0,3 II (1:1)
XV		65	198	0,8 II (1:1)

Beispiel XVI**N-Boc-2-amino-6-brom-1,8-naphthyridin**

5

10



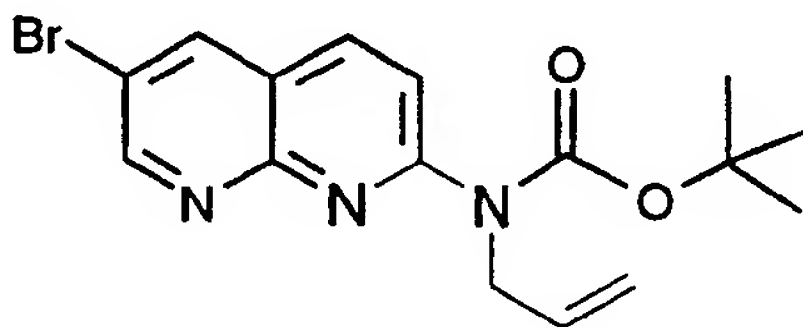
Unter Argon werden 200 mg (0,893 mmol) 2-Amino-6-brom-1,8-naphthyridin (C. Reichardt; W. Scheibelein, Tetrahedron
 15 Lett. 1977, 2087) in 3 ml absolutem DMF gelöst und zu einer auf 0°C gekühlten Suspension von 28,2 mg 80 %igem
 NaH (0,937 mmol) in 2 ml absolutem DMF addiert, ohne daß die Temperatur +5°C übersteigt. Nach 10 Minuten rühren
 addiert man 0,21 g (0,937 mmol) (Boc)₂O und läßt über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Der Ansatz wird mit
 Wasser versetzt und 3 mal mit je 30 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird 1 mal mit je 30 ml Wasser
 20 gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingedampft. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit
 CH₂Cl₂:CH₃OH=100:2 erhält man 114 mg (39 % der Theorie) der Titelverbindung als gelben Feststoff.
 R_f-Wert (CH₂Cl₂:MeOH=100:2) : 0,42
 Schmelzpunkt: >230°C

Beispiel XVII

25

N-Allyl-N-Boc-2-amino-6-brom-1,8-naphthyridin

30



35

Unter Argon werden 9,7 mg NaH (80 % in Öl; 0,324 mmol) in 2 ml absolutem THF suspendiert und auf 0°C gekühlt.
 Man addiert langsam eine Lösung von 100 mg (0,308 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI in 3 ml absolutem THF,
 40 rührt 10 Minuten bei 0°C und weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur nach.

Man addiert 10 mg Tetra-butylammoniumiodid und 32 µl (0,37 mmol) Allylbromid und läßt bei Raumtemperatur über
 Nacht rühren.

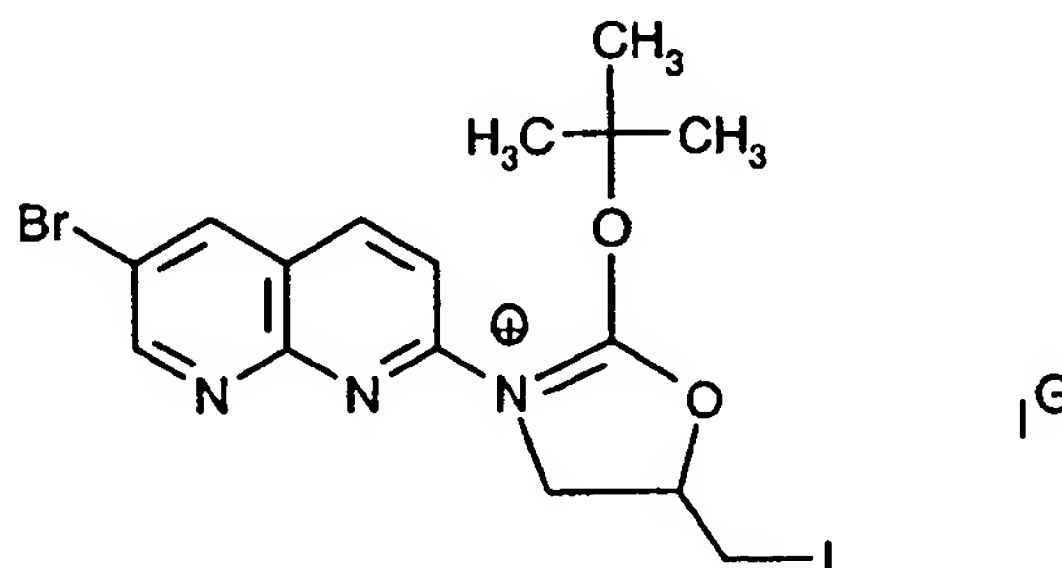
Man versetzt mit Wasser, extrahiert 3 mal mit 25 ml Essigester, trocknet MgSO₄ und engt ein. Das Rohprodukt wird
 durch Chromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂:MeOH=100:1,5 gereinigt. Man erhält 84 mg (75 % der Theorie) der
 45 Titelverbindung.

R_f-Wert (CH₂Cl₂:MeOH=100:2) : 0,22

Schmelzpunkt: 114°C

50

55

Beispiel XVIII**3-(6-Brom-1,8-naphthyridin-2-yl)-5-iodomethyl-2-(tert.-butoxy)-oxazoliniumiodid**

In einem abgedunkelten Kolben werden 74 mg (0,203 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII in 5 ml Chloroform unter Argon gelöst. Man gibt 129 mg (0,508 mmol) Iod zu und läßt über Nacht rühren.

Man versetzt mit 5 ml 20 %iger Natriumthiosulfat-Lösung, trennt die organische Phase ab und engt ein. Der Rückstand wird mit Wasser verrührt, abgesaugt und mit Wasser gewaschen.

Man trocknet am Hochvakuum und erhält 99 mg Produkt.

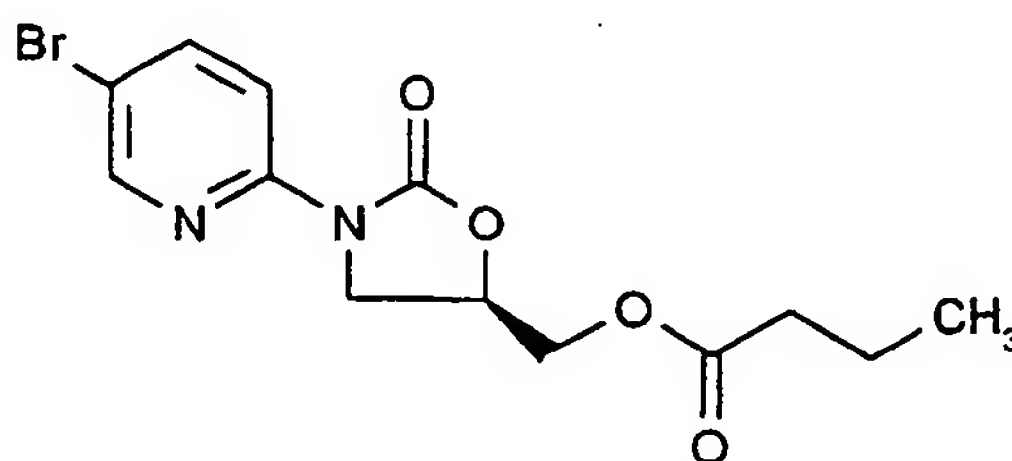
Schmelzpunkt: 210°C unter Zersetzung

^{13}C -NMR(DMSO, 75 MHz): 156,2 (d); 153,2 (s); 148,3 (s); 148,2 (d); 142,5 (s); 141,1 (d); 120,5 (s); 118,5 (s); 113,6 (d); 86,5 (s); 59,0 (d); 52,6 (t); 27,4 (q); 7,9 (t);

MS (FAB): 492 (62), 490 (50), 436 (100).

Herstellungsbeispiele**Beispiel 1**

(5R)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-butyryloxy-methyl-oxazolidin-2-on



Eine Suspension von 2,17 g (25 mmol) Lithiumbromid und 5,46 g (25 mmol) Tributylphosphinoxid in 73 ml Xylol wird 1 h am Wasserabscheider gekocht. Dazu wird in der Siedehitze ein Gemisch von 58,5 ml (0,42 mol) Triethylamin und 66,6 g (0,42 mol) (R)-Glycidylbutyrat getropft. Gleichzeitig werden innerhalb von 20 min 98,2 g (0,42 mol) der Verbindung aus Beispiel I portionsweise zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird noch 1 h unter Rückfluß nachgerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und dampft das Lösemittel im Vakuum ab. Nach Chromatographie des Rückstands an 1 kg Kieselgel (Toluol : Ethylacetat 95:5) erhält man 37,9 g (26%) der Titelverbindung als Öl.

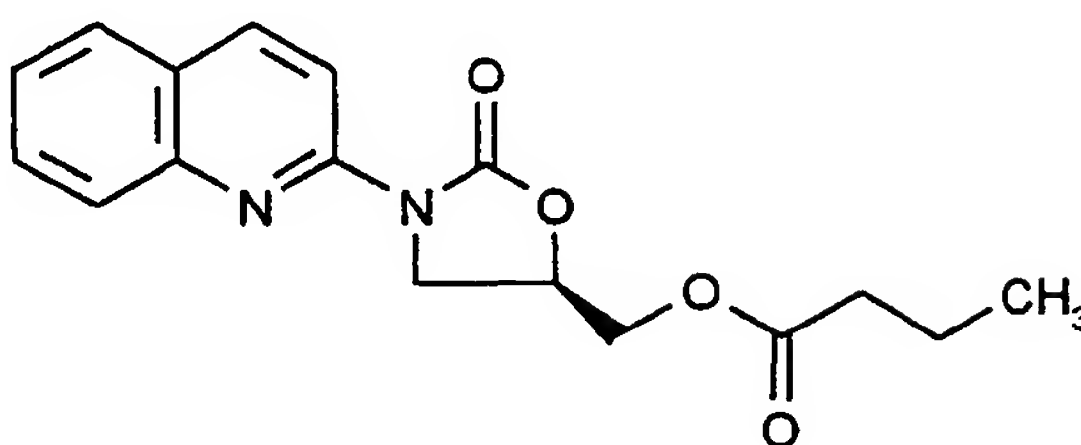
R_f = 0,43 (Toluol : Ethylacetat 4:1)

MS (FAB) m/z = 343 ($M+H$)⁺

^1H -NMR (250 MHz, D_6 -DMSO): δ = 0,81 (t, J = 7 Hz, 3H, CH_3CH_2); 1,5 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2,29 (t, J = 7 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 3,91 (dd, J = 7 Hz, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd, J = 9 Hz, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,36 (m, 2H, CH_2O); 4,97 (m, 1H, H-5); 8,08 (d, J = 1 Hz, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,50 (d, J = 1 Hz, pyridyl H-6).

Beispiel 2

(5R)-3-(Chinolin-2-yl)-5-butyryloxymethyl-oxazolidin-2-on



Eine Suspension von 51 mg (0,06 mmol) Lithiumbromid und 126 mg (0,06 mmol) Tributylphosphinoxid in 10 ml 1,3-Dichlorbenzol werden 1 h am Wasserabscheider gekocht. Dazu wird in der Siedehitze (Bad 220°C) innerhalb von 10 min ein Gemisch von 1,42 ml (10,0 mmol) (R)-Glycidylbutyrat und 19,82 g (10,0 mmol) des Säureazids aus Herstellungsbeispiel IV in 17 ml 1,3-Dichlorbenzol getropft (heftige Gasentwicklung!). Nach beendeter Zugabe wird noch 30 min im Rückfluß nachgerührt, dann läßt man die Mischung auf Raumtemperatur abkühlen. Das Lösemittel wird im Hochvakuum abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 175 g Kieselgel (Toluol : Ethylacetat 9:1) gereinigt. Man erhält 2,51 g (80%) der Titelverbindung als helles Öl.

$R_f = 0,20$ (Dichlormethan)

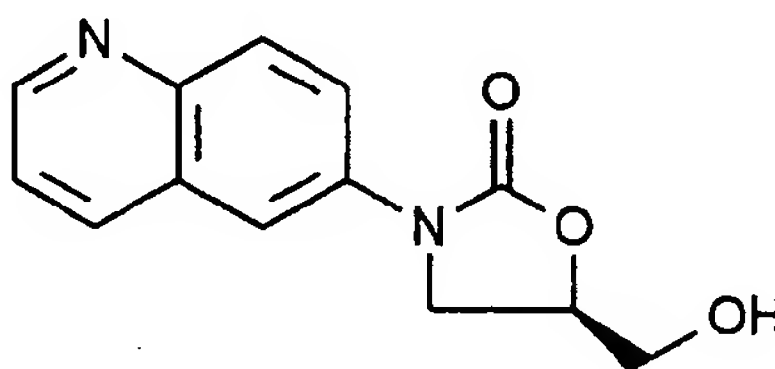
$R_f = 0,34$ (Toluol : Ethylacetat 9:1)

MS (FAB) $m/z = 315$ (M+H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, CD₃OD) $\delta = 0,82$ (t, J = 7 Hz, 3H, CH₃CH₂); 1,57 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CO); 2,29 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂CO); 4,25 (dd, J = 6,5, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,4 - 4,5 (m, 3H, H-4, CH₂O); 5,00 (m, 1H, H-5); 7,48 (m, 1H, H arom); 7,68 (m, 1H, H arom); 7,83 (d, J = 7 Hz, 2H, Chinolin H-6,7); 8,25 (d, J = 8 Hz, 1H, Chinolin H-3); 8,36 (d, J = 8 Hz, 1H, Chinolin H-4).

Beispiel 3

(5R)-3-(Chinolin-6-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



Eine auf -78°C gekühlte, gerührte Lösung von 3,28 g (11,78 mmol) 6-Benzyloxycarbonylamino-chinolin und 1 mg 1,10-Phenanthrolinhydrat in 30 ml wasserfreiem THF wird bis zum Farbumschlag langsam mit 4,70 ml (11,78 mmol) einer 2,5 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan versetzt. Danach tropft man 1,67 ml (11,78 mmol) (R)-Glycidylbutyrat zu und erlaubt der Reaktionsmischung sich innerhalb von 16 h auf Raumtemperatur zu erwärmen. Danach werden innerhalb von 15 min 30 ml gesättigte wässrige NH₄Cl-Lösung zugetropft. Die Wasserphase wird mit 3 x 60 ml Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, mit 2 x 50 ml NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösemittels im Vakuum, Verreiben des Rückstands mit Ether und Umkristallisation aus 25 ml Ethanol erhält man 1,30 g (45%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 165°C

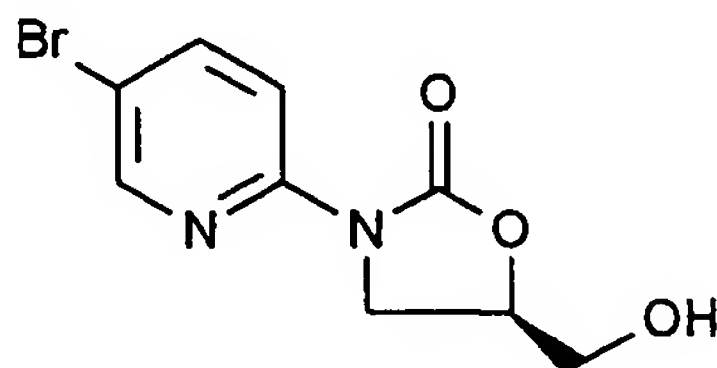
$R_f = 0,08$ (Toluol : Ethylacetat 1:4)

MS (DCI, NH₃) $m/z = 245$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) δ = 3,6 - 3,8 (m, 2H, CH_2O); 4,00 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,78 (m, 1H, H-5); 5,25 (t, J = 6 Hz, 1H, OH); 7,52 (dd, J = 6, 9 Hz, 1H, Chinolin H-3); 7,92 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,02 (d, J = 10 Hz, 1H, Chinolin H-8); 8,3 (m, 2H, Chinolin H-4,7); 8,82 (m, 1H, Chinolin H-2).

5 Beispiel 4

(5R)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-on



20 Eine Lösung von 19,6 g (57,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel 1 in 125 ml wasserfreiem Methanol wird mit 185 mg (0,57 mmol) Caesiumcarbonat versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand wird mit 30 ml Ether verrührt. Der Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit 25 ml Wasser und 5 ml Ether gewaschen und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 10,73 g (69%) der Titelverbindung als helle Kristalle.

25 Schmp.: 123-124°C

R_f -Wert: 0,09 (Toluol : Ethylacetat 4:1)

MS (DCI , NH_3) m/z = 273 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CD_3OD) δ = 3,68 (d, J = 5,9 Hz, 1 H, CH_2O); 3,87 (dd, J = 4, 9 Hz, 1H, CH_2O); 4,06 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,26 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,75 (m, 1H, H-5); 7,92 (dd, J = 1,5 Hz, 10 Hz, 1H, Pyridyl H-

3); 8,12 (d, J = 10 Hz, 1H, Pyridyl H-4); 8,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H, Pyridyl H-6).

5

10

15

20

25

30

35

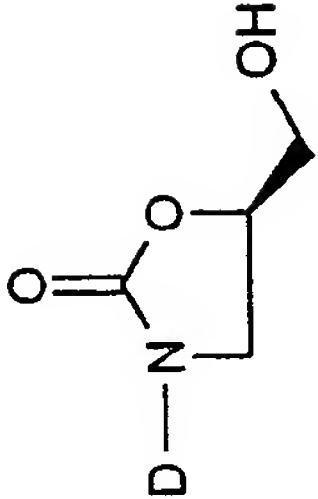
40

45

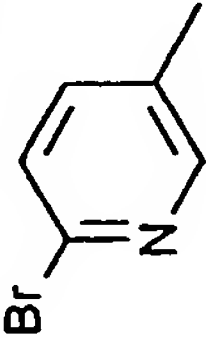
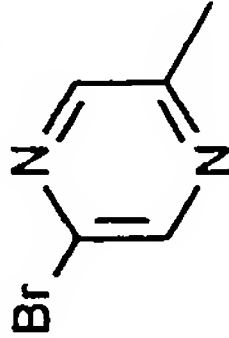
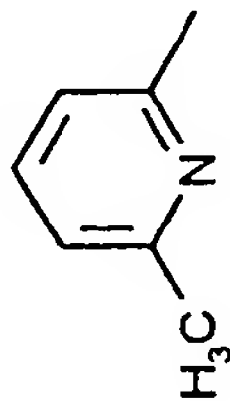
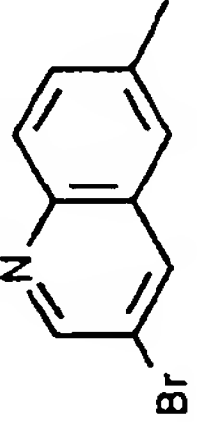
50

55

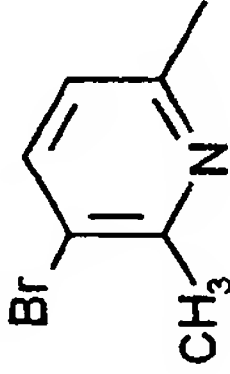
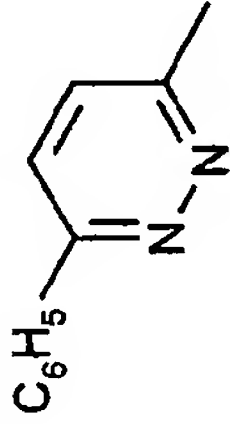
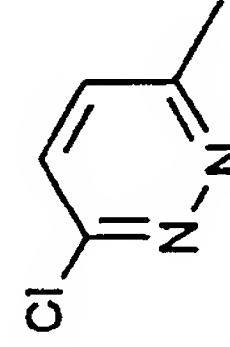
Tabelle 1:



Bsp.-Nr.	D	analog Herstellungs- methode (Reagenz)	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
5		4 (Cs ₂ CO ₃)	63	159	0,28, II (1:1)	245
6		4 (Cs ₂ CO ₃)	29	174	0,44, II (0:100)	246
7		4 (NaHCO ₃)	5	amorph	0,20, II (1:1)	274

Bsp.-Nr.	D	analog Herstellungs- methode (Reagenz)	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
8		3 (BuLi)	60	185-187	0,34, I (100:5)	272
9		3 (BuLi)	12	-	0,19 II (1:1)	274
10		3 (BuLi)	78	144	0,32 I (95:5)	209
11		3 (BuLi)	86	205 u.Z.	0,25 I (100:5)	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

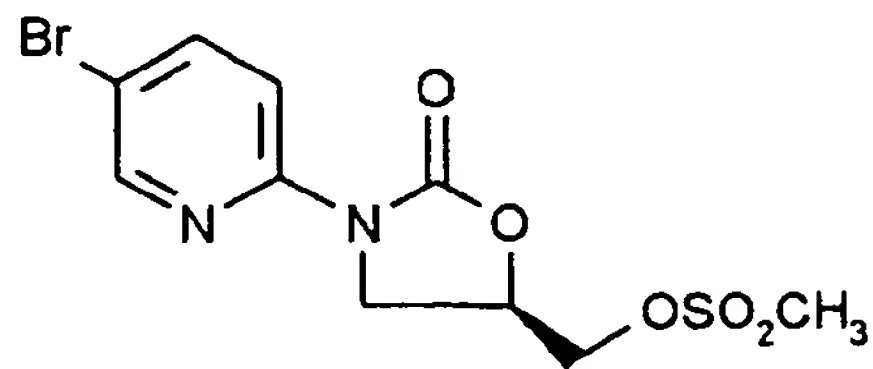
Bsp.-Nr.	D	analog Herstellungs- methode (Reagenz)	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
12		3 (BuLi)	1	107	0,18 II (7:3)	287
13		3 (BuLi)	28	158	0,29 II (1:1)	218
14		3 (BuLi)	19	121	0,22 II (1:1)	230

Beispiel 15

(5R)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-methansulfonyloxy-methyl-oxazolidin-2-on

5

10



15

Eine auf 0°C gekühlte, gerührte Lösung von 10,5 g (38,44 mmol) der Verbindung aus Beispiel 4 und 6,40 ml (46,14 mmol) Triethylamin in 36 ml wasserfreiem Dichlormethan wird langsam mit 3,27 ml (42,28 mmol) Methansulfonsäurechlorid versetzt. Man rührt 10 min. bei 0-5°C nach und rührt das Gemisch in 50 ml Eiswasser ein. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 20 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 20 ml Eiswasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Lösemittel wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Ether verrührt, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 12,8 g (95%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

20

Schmp.: 138-138,5°C

R_f = 0,65 (Dichlormethan : Methanol 95:5)MS (DCI, NH₃) m/z = 351 (M+H)⁺

25

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO) δ = 3,25 (s, 3H, OSO₂CH₃); 3,91 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,27 (dd, J = 10, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,52 (m, 2H, CH₂O); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,09 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,52 (s, 1H, Pyridyl H-6).

30

35

40

45

50

55

Wie für Beispiel 15 beschrieben erhält man aus den entsprechenden Alkoholen die folgenden Methansulfonate (Tabelle 2):

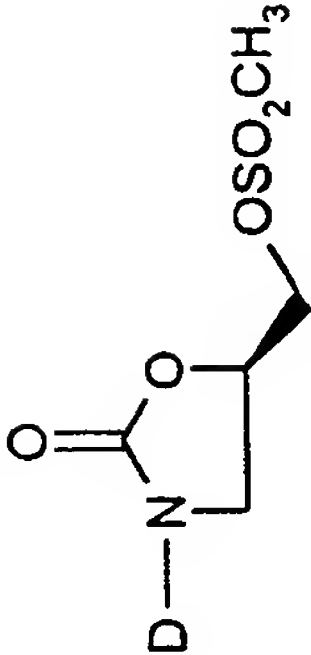
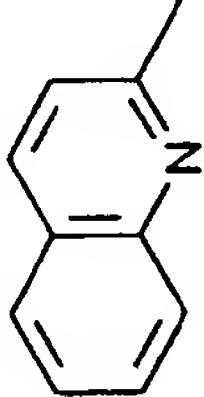
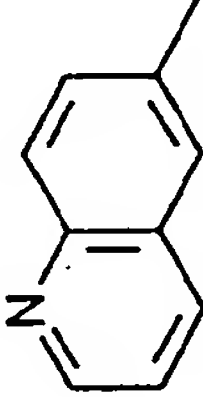
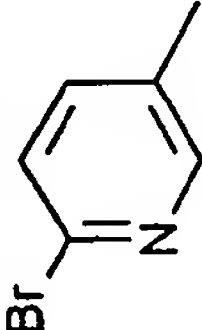


Tabelle 2:

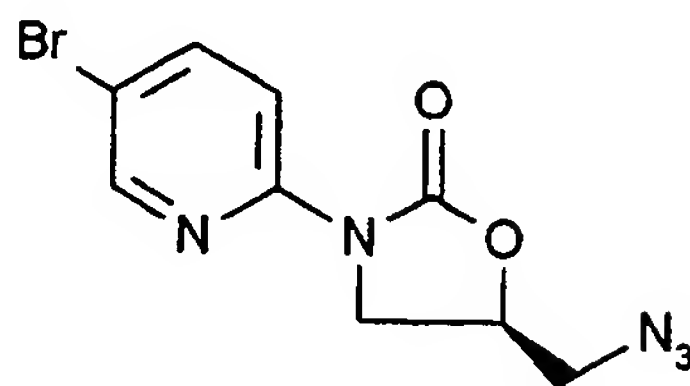
Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
16		98	158	0,42, II (1:1)	323
17		73	143	0,14, II (1:9)	323
18		95	-	0,32, I (100:3)	

Beispiel 19

(5R)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-azidomethyl-oxazolidin-2-on

5

10



15

Eine gerührte Lösung von 12,5 g (35,6 mmol) der Verbindung aus Beispiel 15 in 48 ml wasserfreiem DMF wird mit 3,01 g (46,28 mmol) Natriumazid versetzt und 3 h bei 70°C gerührt. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und rührt in 100 ml Eiswasser ein. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit 50 ml Wasser und 20 ml Petrolether gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 10,1 g (95%) der Titelverbindung als helle Kristalle.

20

Schmp.: 64-67°C

 $R_f = 0,63$ (Toluol : Ethylacetat 2:3)MS (DCI, NH_3) $m/z = 298$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 3,73$ (m, 2H, CH_2N_3); 3,87 (dd, $J = 6, 8$ Hz, 1H, H-4 trans); 4,22 (dd, $J = 8, 8$ Hz, 1H, H-4 cis); 4,92 (m, 1H, H-5); 8,08 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,51 (s, 1H, Pyridyl H-6).

25

30

35

40

45

50

55

Wie für Beispiel 19 beschrieben erhält man aus den entsprechenden Methansulfonaten die folgenden Azide (Tabelle 3):

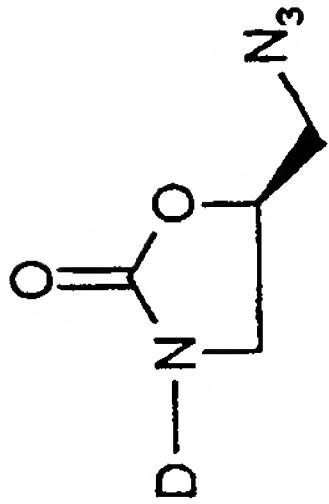
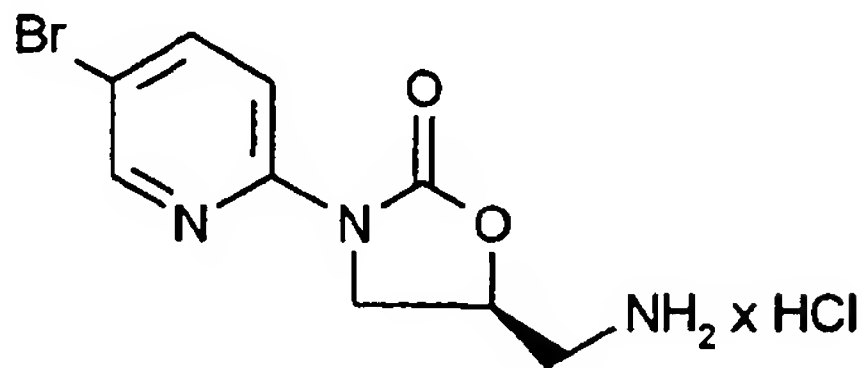


Tabelle 3:

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
20		98	107	0,56, II (4:1)	270
21		89	92	0,20, II (1:9)	270
22		82	80		298

Beispiel 23

(5S)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-aminomethyl-oxazolidin-2-on Hydrochlorid



Eine gerührte Lösung von 10,1 g (33,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel 19 in 16,5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird auf 50°C erwärmt. Man tropft langsam 4,68 ml (4,70 mmol) Trimethylphosphit zu (Gasentwicklung) und rührt nach beendeter Zugabe nach 2 h bei 90°C nach. Nun tropft man 6,6 ml 6 N HCl zu und rührt nochmals 2 h bei 90°C nach. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, trennt den Niederschlag durch Filtration ab, wäscht mit 2 x 10 ml 1,2-Dimethoxyethan und trocknet im Hochvakuum über NaOH. Man erhält 8,9 g (85%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 260-262°C

$R_f = 0,53$ (Acetonitril : Wasser 4:1)

MS (EI) $m/z = 271$ (M^+)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 3,28$ (m, 2H, CH_2NH_2); 3,93 (dd, $J = 7, 9$ Hz, 1H, H-4 trans); 4,28 (dd, $J = 9, 9$ Hz, 1H, H-4 cis); 5,00 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,5 (m, 3H, NH_2 , Pyridyl H-6).

Wie für Beispiel 23 beschrieben erhält man durch Umsetzung der entsprechenden Azide die folgenden Produkte (Tabelle 4):

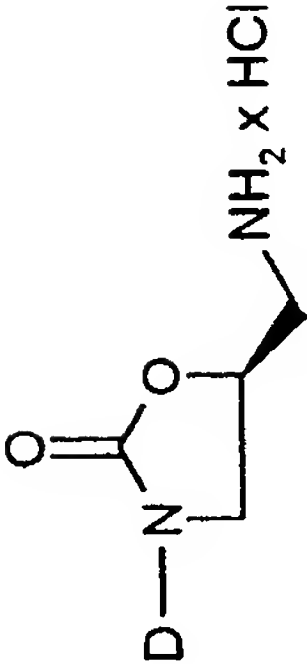


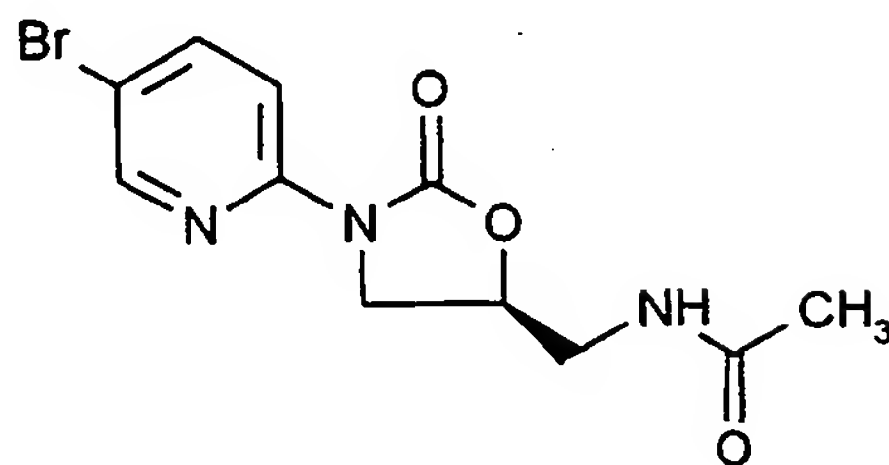
Tabelle 4:

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
24		62	216	0,54, II (4:1)	243 a)
25		87	80	0,12, II (4:1)	244
26		79		0,13, I (100:3)	-

a) MS (EI) m/z = (M⁺)

Beispiel 27

(5S)-3-(5-Brom-pyridin-2-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on



Eine gerührte Lösung von 8,90 g (28,84 mmol) der Verbindung aus Beispiel 23 in 35 ml THF wird mit einer Lösung von 1,03 g (25,73 mmol) Natriumhydroxid in 8,4 ml Wasser versetzt. Dazu tropft man bei 0-5°C langsam 2,68 ml (28,30 mmol) Acetanhydrid in 3 ml THF und hält pH = 9 durch gleichzeitige Zugabe einer 5 N wäßrigen NaOH-Lösung. Man rührt 1 h bei 0°C nach und dampft das Lösemittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit 2 x 20 ml Wasser gut verrührt, abgetrennt und im Hochvakuum über Sicapent getrocknet. Man erhält 8,90 g (98%) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 166-168°C

R_f = 0,57 (Acetonitril : Wasser 95:5)

MS (EI) m/z = 313 (M⁺)

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO) δ = 1,82 (s, 3H, COCH₃); 3,42 (t, J = 6,5 Hz, 2H, CH₂N); 3,84 (dd, J = 7, 9 Hz, 1H, H-4 trans); 4,18 (dd, J 0 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,75 (m, 1H, H-5); 8,05 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,23 (m, 1H, NHCO); 8,50 (s, 1H, Pyridyl H-6).

Wie für Beispiel 27 beschrieben erhält man durch Acylierung der entsprechenden Amine die folgenden Produkte (Tabelle 5):

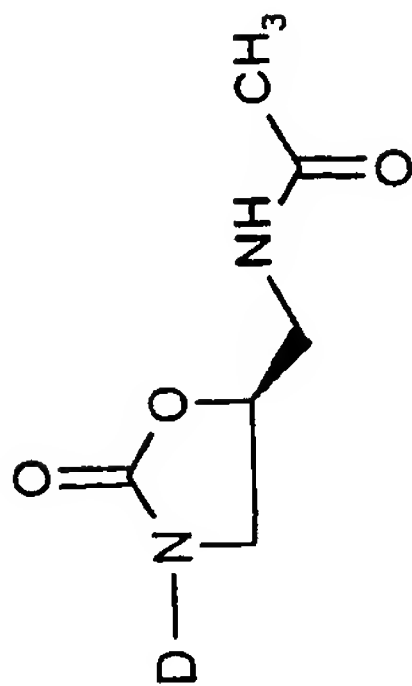
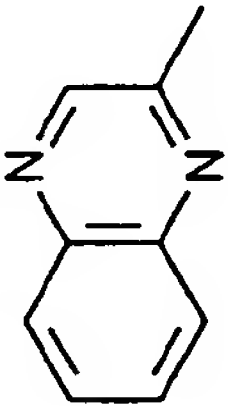
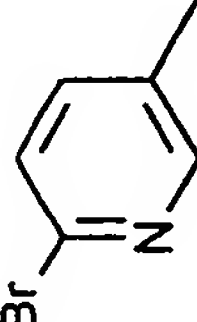
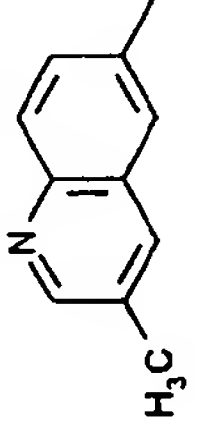
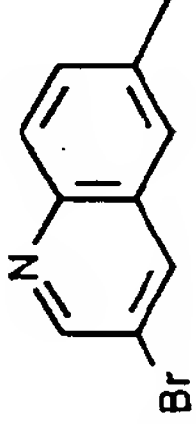


Tabelle 5:

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
28		80	187	0,44, I (9:1)	286
29		42	146	0,33, I (9:1)	286

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f / Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
30		94	242	0,58 III (9:1)	286 a)
31		56	133	0,22 I (100:5)	
32		15	153 u. Zers.	0,33 II (1:1)	
33		90	202	-	365

Beispiel 34 und Beispiel 35

(5S)-3-(6-Brom-chinolin-2-yl)-5-acetaminomethyl-oxazolidin-2-on und (5S)-3-(8-Brom-chinolin-2-yl)-5-acetaminomethyl-oxazolidin-2-on

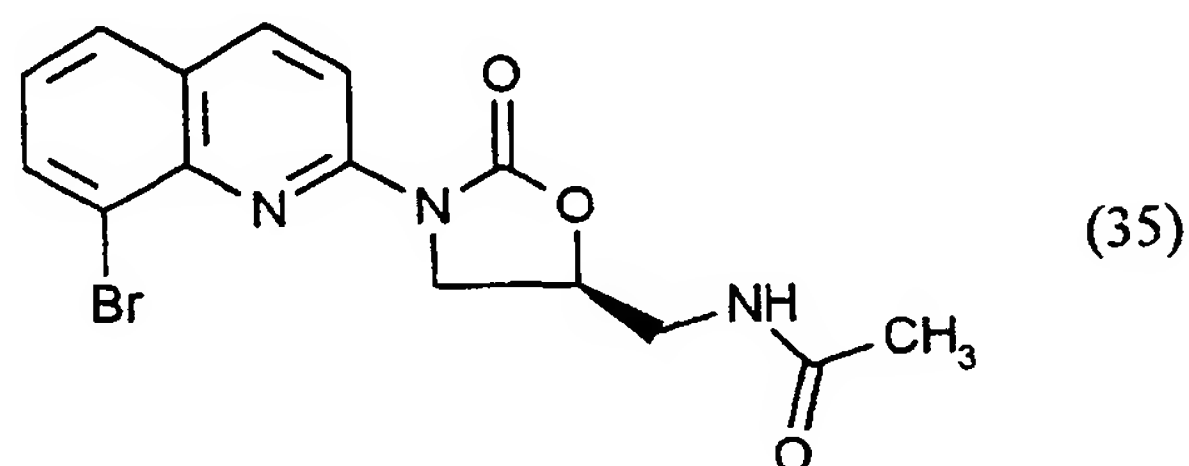
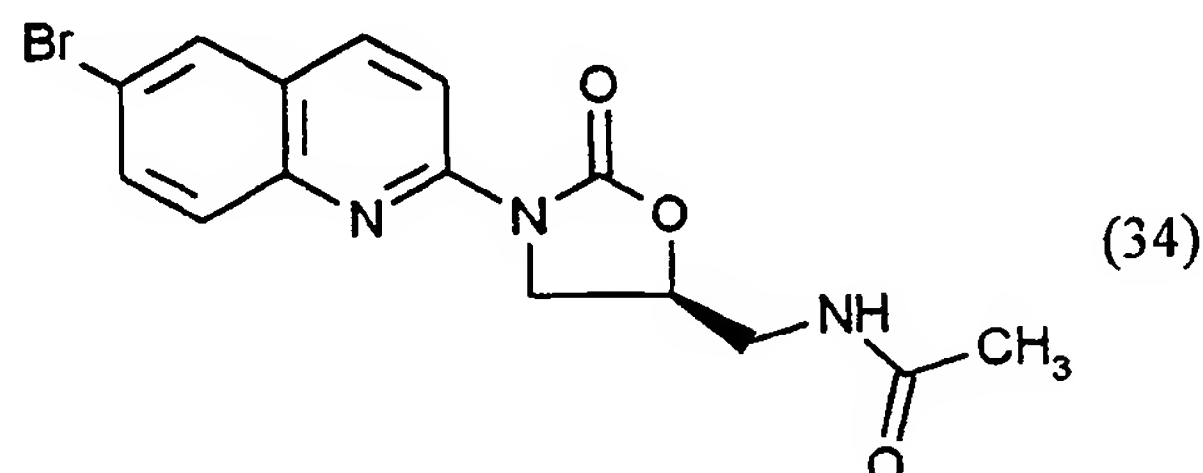
5

10

15

20

25



Zu einer gerührten, auf 0°C gekühlten Lösung von 4,38 g (15,20 mmol) der Verbindung aus Beispiel 28 in 87 ml Chloroform und 56 ml Acetonitril gibt man 4,36 g (19,73 mmol) Silbertrifluoroacetat. Danach tropft man innerhalb von 15 min 0,78 ml (15,20 mmol) einer Maßlösung von Brom in Chloroform zu. Das Eisbad wird entfernt und man rührt 4 h bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung rührt man das Gemisch in 100 ml Ethylacetat ein, wäscht mit 2 x 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung und 50 ml NaCl-Lösung und trocknet die organische Phase über MgSO₄. Das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit 50 ml Ether / n-Pentan verrührt. Der Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 5,43 g (98%) der Titelverbindung als Gemisch der Isomere.

Trennung dieses Gemisches an 540 g Kieselgel (Ethylacetat) ergab 2,70 g (43%) des unpolaren 8-Brom-Isomers als farblose Kristalle, Schmp.: 211°C

R_f = 0,29 (Ethylacetat)

MS (DCI, NH₃) m/z = 364 (M+H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO) δ = 1,85 (s, 3H, COCH₃); 3,50 (m, 2H, CH₂NH); 4,01 (dd, J = 7, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,45 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,85 (m, 1H, H-5); 7,45 (t, J = 7 Hz, 1H, Chinolin H-6); 7,99 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H, Chinolin H-7); 8,11 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,29 (m, 1H, NHCO); 8,43 (m, 2H, Chinolin H-3,4).

und 1,02 g (16%) des polaren 6-Brom-Isomers, Schmp.: 210-213°C

R_f = 0,22 (Ethylacetat)

MS (DCI, NH₃) m/z = 364 (M+H)⁺

¹H-NMR (250 MHz, D₆-DMSO) δ = 1,85 (s, 3H, COCH₃); 3,48 (m, 2H, CH₂N); 4,00 (dd, J = 6, 10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,36 (dd, J = 9, 10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,80 (m, 1H, H-5); 7,8 (m, 2H, Chinolin H-7,8); 8,21 (d, J = 1 Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,27 (m, 1H, NHCO); 8,37 (s, 2H, Chinolin H-3,4)

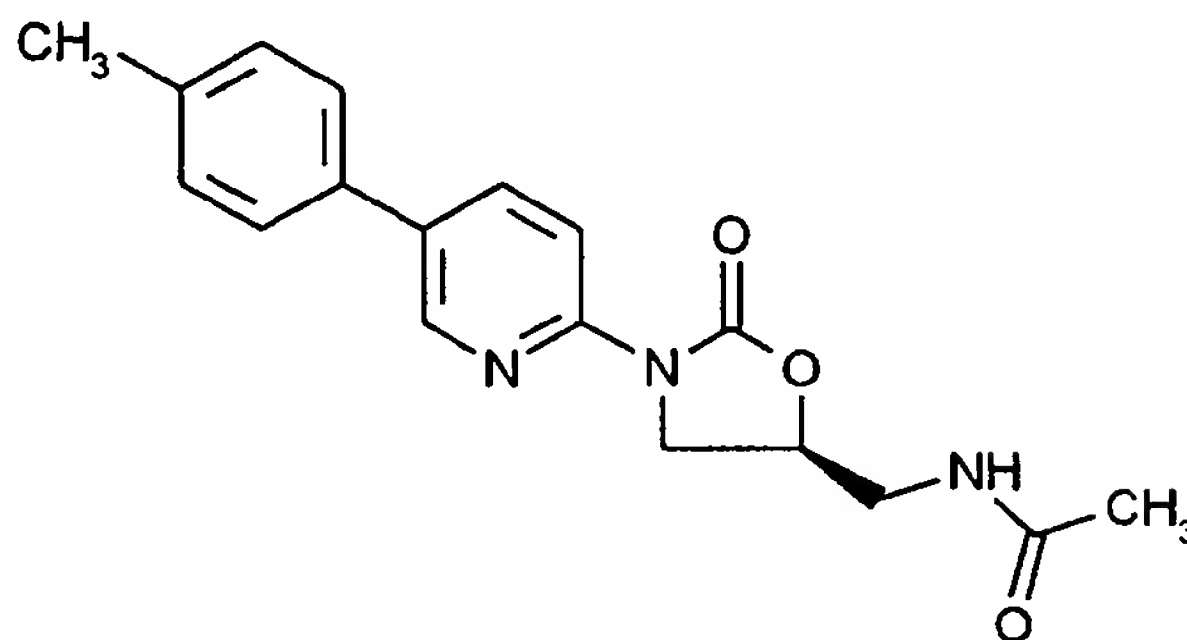
sowie 830 mg (13%) einer Mischfraktion beider Isomere.

50

55

Beispiel 36

(5S)-3-[5-(4-Methylphenyl)pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Eine gerührte Lösung von 943 mg (3,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 27 und 530 mg (3,90 mmol) 4-Methylphenylboronsäure in 15,4 ml THF werden mit 104 mg (0,09 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt und 1 h zum Rückfluß erhitzt. Danach gibt man 2,07 ml (4,14 mmol) einer 2 M Na_2CO_3 -

Lösung zu und erhitzt 30 h am Rückfluß. Danach darf das Gemisch abkühlen, das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand wird durch Chromatographie an 88 g Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt. Nach Umkristallisation aus Ethanol erhält man 582 mg (60%) der Titelverbindung als farblose Kristalle. Schmp.: 186-188°C

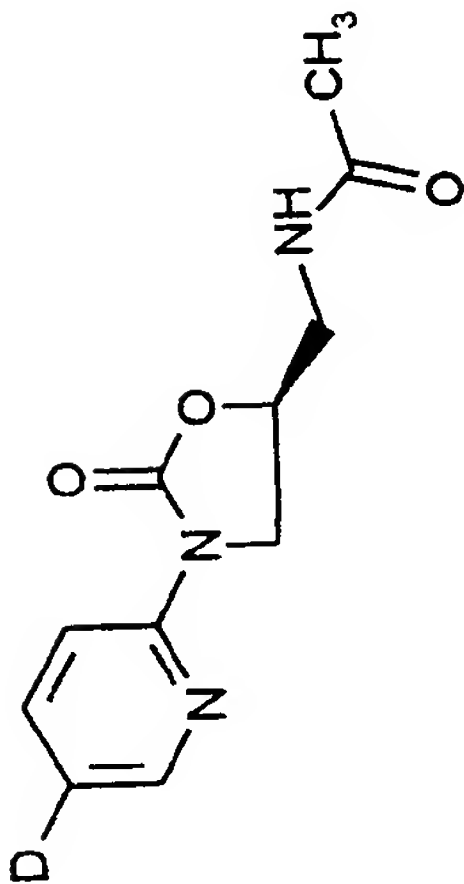
$R_f = 0,18$ (Ethylacetat)

MS (EI) $m/z = 325$ (M)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,85$ (s, 3H, COCH_3); 2,36 (s, 3H, CH_3); 3,45 (m, 2H, CH_2N); 3,91 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd, $J = 10, 10$ Hz, 1H, H-4 cis); 4,77 (m, 1H, H-5); 7,30, 7,61 (AB, $J_{AB} = 9$ Hz, 4H, Toly-H); 8,15 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,28 (bt, $J = 6$ Hz, 1H, NHCO); 8,68 (m, 1H, Pyridyl H-6).

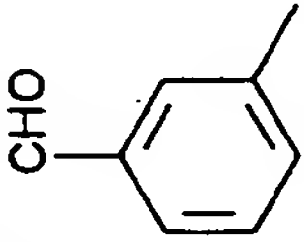
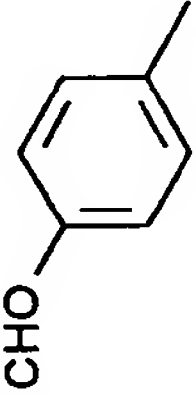
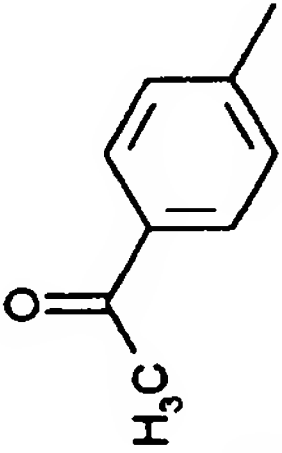
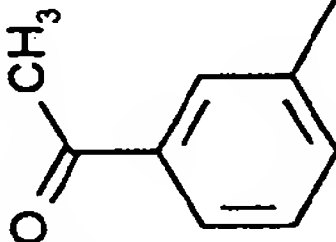
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 werden die in den Tabellen 6 und 7 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

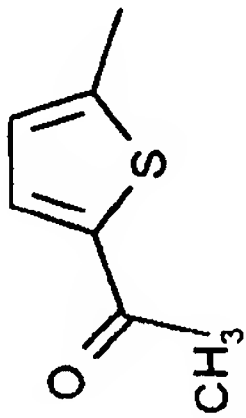
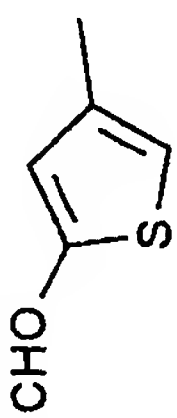
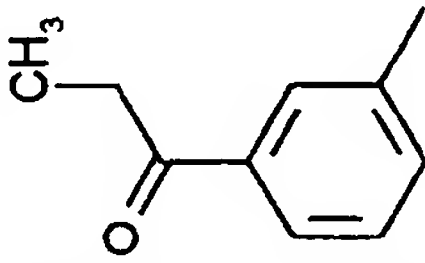
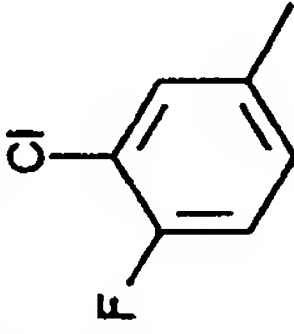
Tabelle 6:

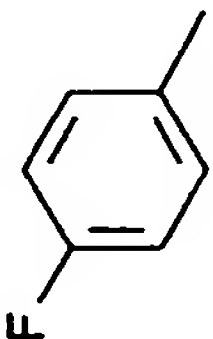
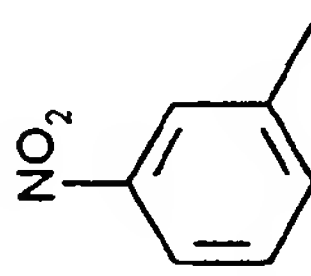
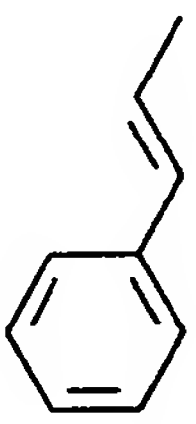
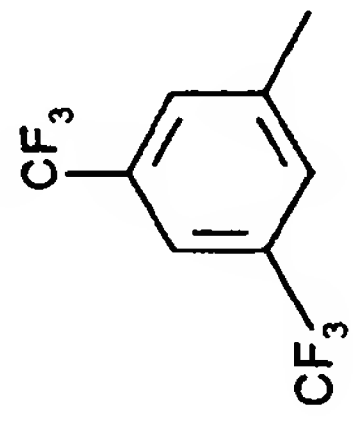


Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Ethylacetat)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
37		42	145	0,20	312
38		65	70	0,16	340

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Ethylacetat)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
39		57	162	0,17	340
40		54	120	0,15	340
41		29	221,5	0,11	354
42		60	154	0,10	354

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Ethylacetat)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
43		31	223	0,10	360
44		30	185	0,10	346
45		65	193	0,18	368
46		11	139	0,19	364

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Ethylacetat)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
47		63	153	0,17	330
48		52	118	0,15	357
49		49	189	0,17	338
50		33	186	0,25	448

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

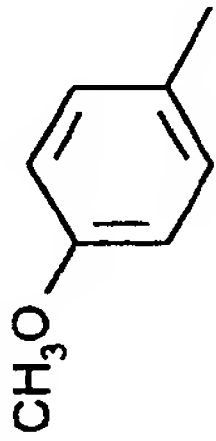
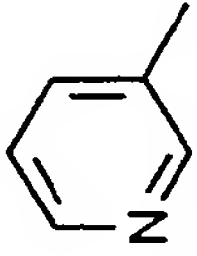
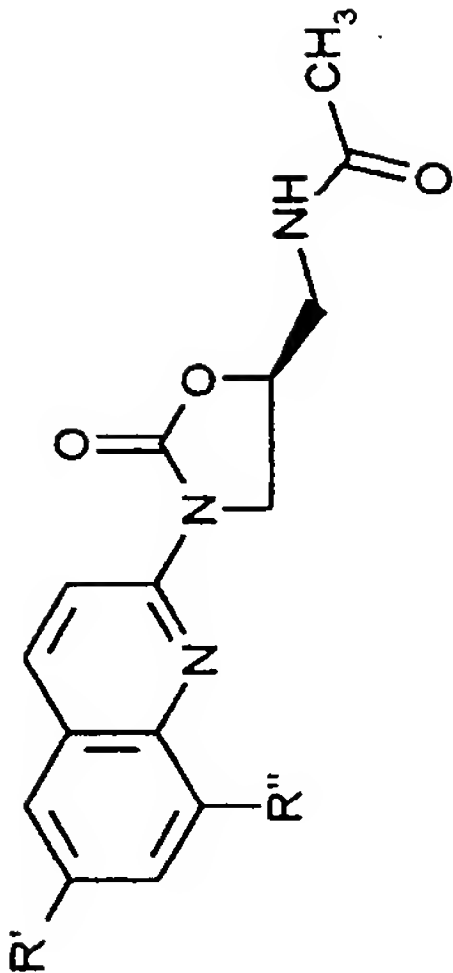
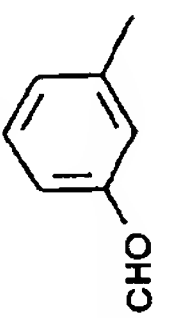
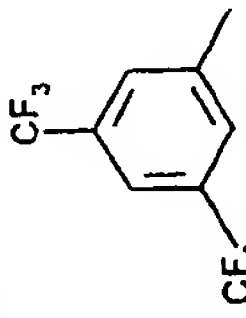
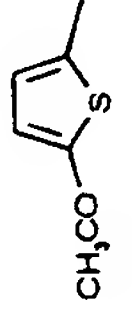
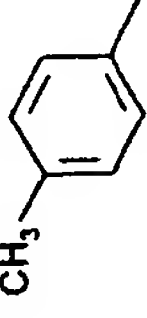
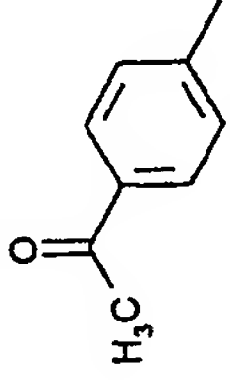
Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp. (°C)	R _f (Ethylacetat)	MS (FAB) m/z (M+H) ⁺
51		50	180	0,14	342
52		46	-	0,33 I (9:1)	313

Tabelle 7:



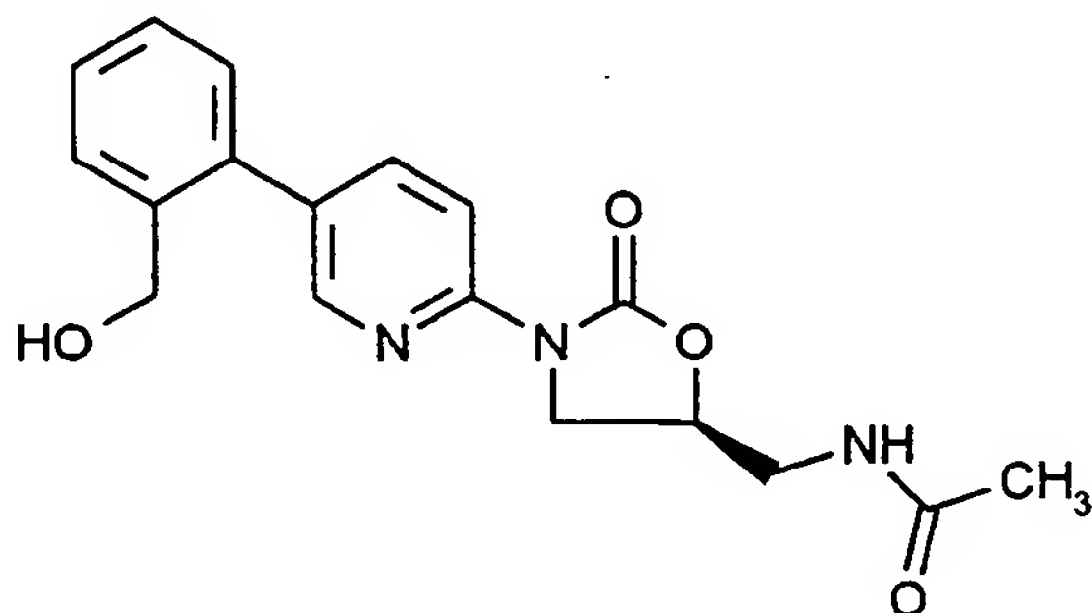
Bsp.-Nr.	R'	R''	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp.: (°C)	R _f (Ethylacetat)	MS (DCI, NH ₃) m/z (M+H) ⁺
53		H	37	245	0,15	410
54		H	33	236	0,19	390
55		H	44	232	0,23	376

Bsp.-Nr.	R'	R''	Ausbeute (% d.Th.)	Schmp.: (°C)	R _f (Ethylacetat)	MS (DCI, NH ₃) m/z (M+H) ⁺
56	H		79	Schaum	0,25	390
57	H		47	208	0,54	498 a)
58	H		55	235	0,16	410
59	H		48	186	0,35	376
60		H	36	212	0,29	404

a) MS (FAB) m/z = (M+H)⁺

Beispiel 61

(5S)-3-[5-(2-Hydroxymethyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Eine gerührte, auf 0°C gekühlte Lösung von 88 mg (0,26 mmol) der Verbindung aus Beispiel 38 in 3 ml Methanol wird mit 8 mg (0,20 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 4 h bei 0°C gerührt. Das Lösemittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand wird durch Chromatographie an 9 g Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 25 mg (27%) der Titelverbindung als farblose Kristalle. Schmp.: ab 85°C Zersetzung

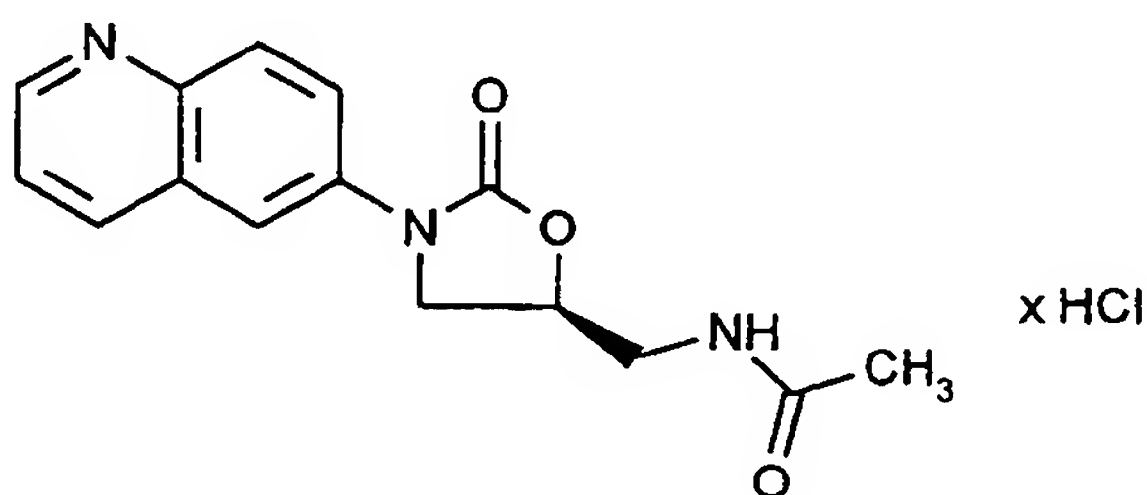
$R_f = 0,06$ (Ethylacetat)

MS (DCI, NH_3) $m/z = 342$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$) $\delta = 1,86$ (s, 3H, COCH_3); 3,46 (m, 2H, CH_2N); 4,02 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H, H-4 trans); 4,28 (dd, $J = 10, 10$ Hz, 1H, H-4 cis); 4,40 (d, $J = 6$ Hz, 2H, CH_2O); 4,76 (m, 1H, H-5); 5,21 (t, 1H, OH); 7,3 - 7,6 (m, 4H, H arom); 8,91 (dd, $J = 1,5, 9$ Hz, 1H, Pyridyl H-4); 8,12 (d, $J = 9$ Hz, 1H, Pyridyl H-3); 8,27 (m, 1H, CONH); 8,40 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H, Pyridyl H-6).

Beispiel 62

(5S)-3-(Chinolin-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on Hydrochlorid

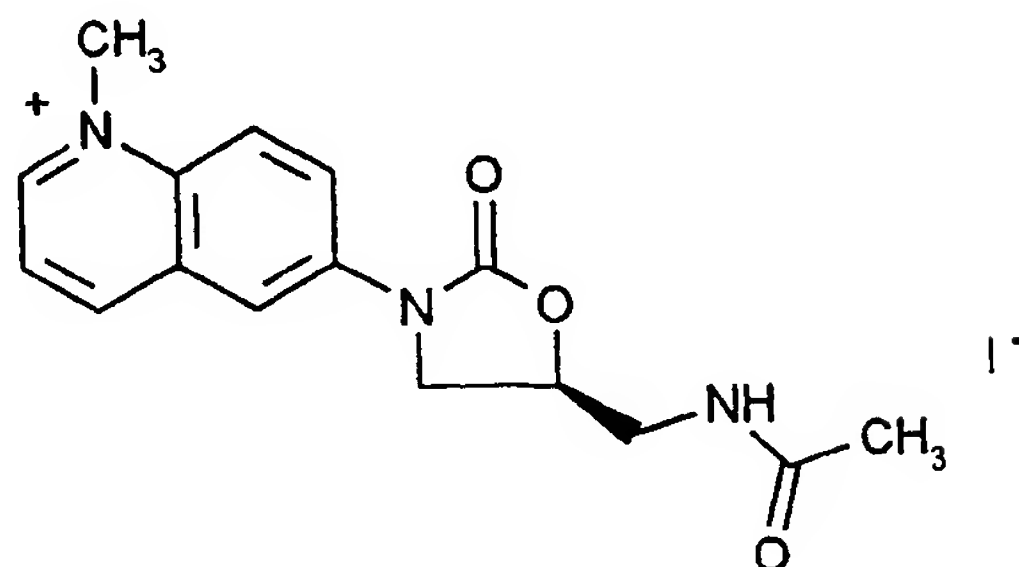


Zu einer gerührten Lösung von 285 mg (1,00 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29 in 5 ml wasserfreiem Dioxan tropft man 5 ml einer 1 N Lösung von gasförmigem Chlorwasserstoff in Ether. Man rührt 30 min bei Raumtemperatur nach, gibt 20 ml Ether zu, rührt gut durch und trennt den Niederschlag durch Filtration ab. Der Niederschlag wird in 30 ml Wasser gelöst, die Lösung wird durch eine "Millipore-Membran" (0,2 μ) gepreßt und gefriergetrocknet. Man erhält 300 mg (93%) der Titelverbindung als farbloses Lyophilisat, welches im Hochvakuum über NaOH getrocknet wird.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): $\delta = 2,02$ (s, 3H, COCH_3); 3,71 (m, 2H, CH_2N); 4,15 (dd, $J = 10$ Hz, 1H, H-4 trans); 4,43 (dd, $J = 10, 10$ Hz, 1H, H-4 cis); 5,02 (m, 1H, H-5); 8,07 (dd, $J = 6, 9$ Hz, 1H, Chinolin H-3); 8,16 (d, $J = 1$ Hz, 1H, Chinolin H-5); 8,23 (d, $J = 10$ Hz, 1H, Chinolin H-8); 8,50 (dd, $J = 1, 10$ Hz, 1H, Chinolin H-7); 9,05 (m, 2H, Chinolin H-2, 4).

Beispiel 63

(5S)-3-(1-Methyl-chinolin-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on Jodid



20 Eine gerührte Lösung von 314 mg (1,10 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29 in 3 ml wasserfreiem Acetonitril wird mit 0,35 ml (5,05 mmol) Iodmethan versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei ein heller Niederschlag entsteht. Man gibt 50 ml Ether zu, rührt für 10 min gut durch, trennt den Niederschlag durch Filtration ab, wäscht mit 5 ml Ether und trocknet im Hochvakuum. Man erhält 451 mg (96%) der Titelverbindung als helle Kristalle. Schmp.: 196°C u.Z.

25 $R_f = 0,06$ (Acetonitril / Wasser 4:1)

MS (FAB): 300 (M^+ , 100) freies Kation

1H -NMR (D_6 -DMSO, TMS): 9,4 (d, $J = 6$ Hz, 1H); 9,22 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 8,7 (dd, $J = 12$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H); 8,56 (d, $J = 12$ Hz, 1H); 8,25 - 8,4 (m, 2H); 8,15 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H); 4,8 - 4,95 (m, 1H); 4,62 (s, 3H); 4,33 (t, $J = 10$ Hz, 1H); 3,95 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H); 3,45 - 3,57 (m, 2H); 1,83 (s, 3H).

30

35

40

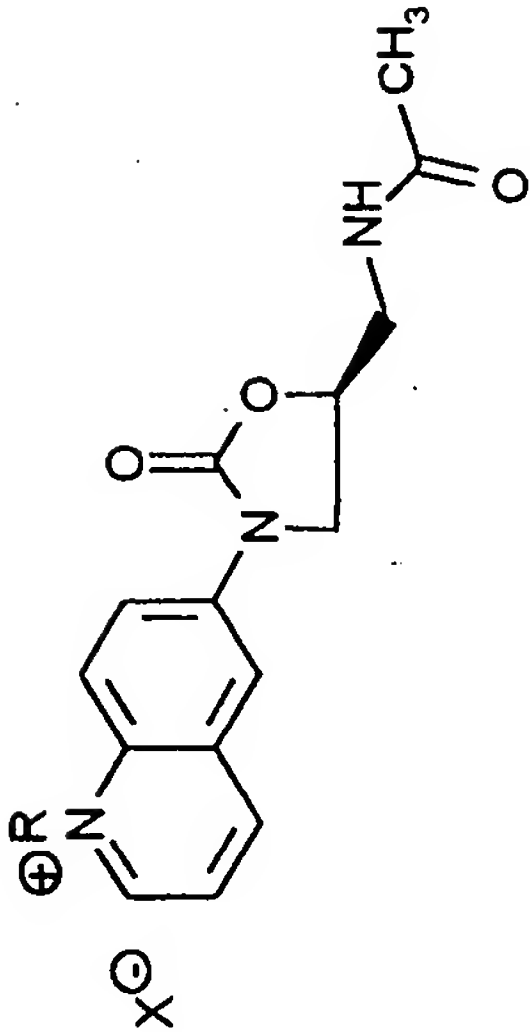
45

50

55

Wie für Beispiel 63 beschrieben werden die in der Tabelle 8 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

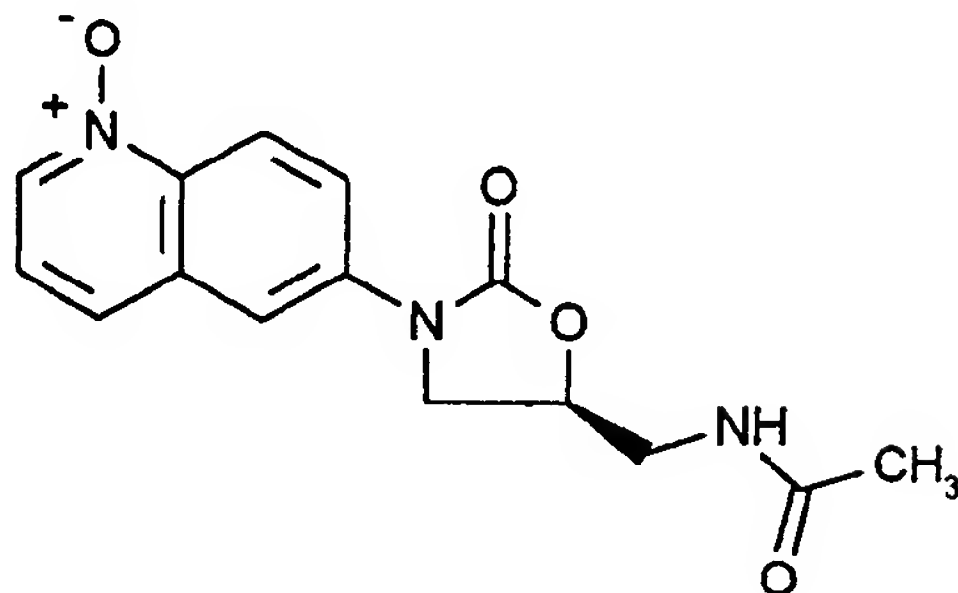
Tabelle 8:



Bsp.-Nr.	R-	X	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	R _f , Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M) ⁺
64	C ₂ H ₅	I	59	76	0,06, III (4:1)	314

Beispiel 65

(5R)-3-(Chinolin-6-yl)-5-acetylaminoethyl-oxazolidin-2-on-N-1-oxid



Eine gerührte Lösung von 500 mg (1,75 mmol) der Verbindung aus Beispiel 29 in 5 ml Dichlormethan wird mit 832 mg (3,85 mmol) 80%iger n-Chlorperbenzoesäure versetzt und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionsmischung in 20 ml 10%iger wäßriger Na_2SO_3 -Lösung eingerührt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Man gibt 25 ml Toluol und 1,5 g Kieselgel zu und dampft erneut ein. Der Rückstand wird durch Chromatographie an 50 g Kieselgel (Dichlormethan : Methanol 4:1) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und mit 200 ml Ether versetzt. Der entstandene Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 453 mg (86%) der Titelverbindung als farblose Kristalle. Schmp.: 191°C (Zers.)

$R_f = 0,15$ (Dichlormethan : Methanol 9:1)

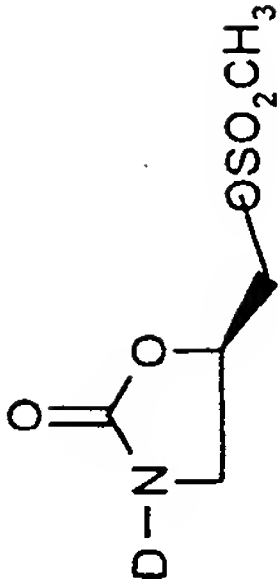
MS (FAB) $m/z = 302$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

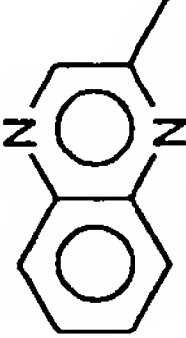
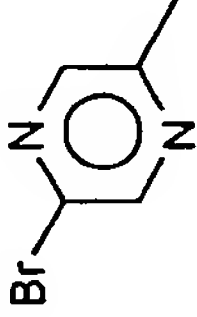
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 1,85$ (s, 3H, COCH_3); 3,50 (m, 2H, CH_2N); 3,91 (dd, $J = 7, 10$ Hz, 1H, H-4 trans); 4,28 (dd, $J = 10, 10$ Hz, 1H, H-4 cis); 4,82 (m, 1H, H-5); 7,3 - 7,5 (m, 2H); 7,9 (m, 1H); 8,0 (s, 1H, Chinolin H-5); 8,3 (m,

1H); 8,50 (m, 1H, Chinolin H-2).

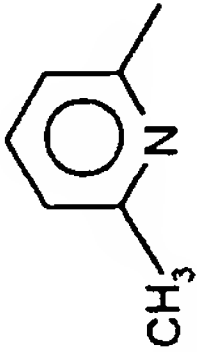
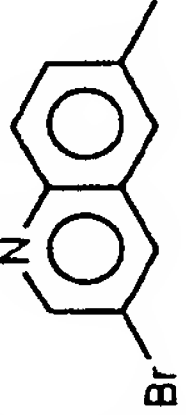
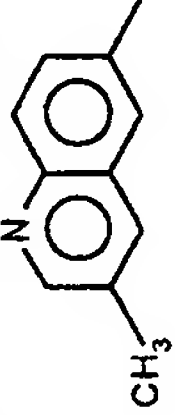
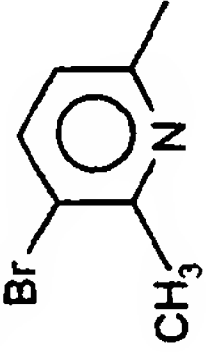
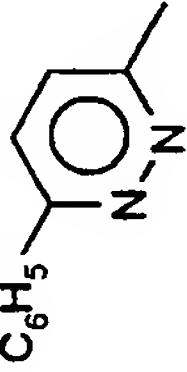
In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 15 werden die in der Tabelle 9 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 9



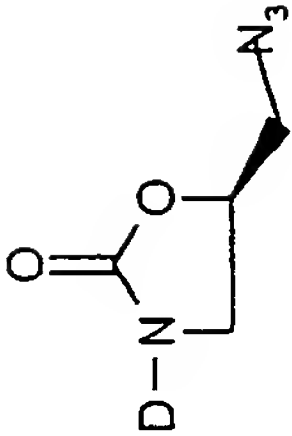
Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
66		93	164	0,3 II (1:1)	324
67					

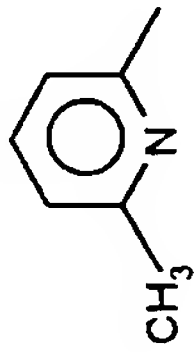
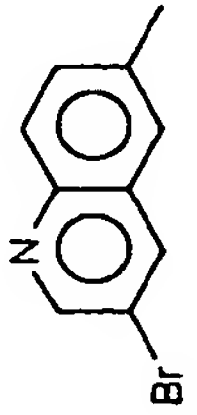
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

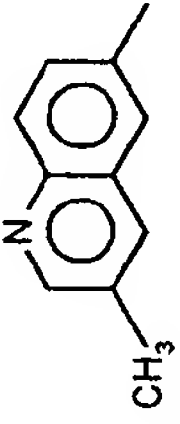
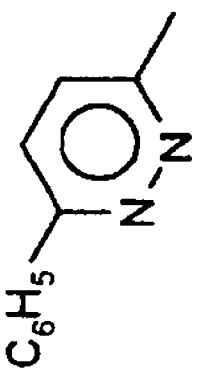
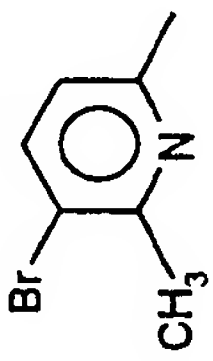
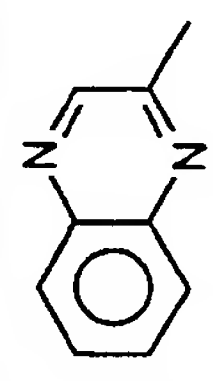
Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
68		96	Öl	0,43 II (2:3)	287
69		22	-	-	-
70		39	-	-	-
71		53	118	0,27 IV (7:3)	365
72		63	222	0,22 II (1:1)	350

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 19 werden die in der Tabelle 10 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 10



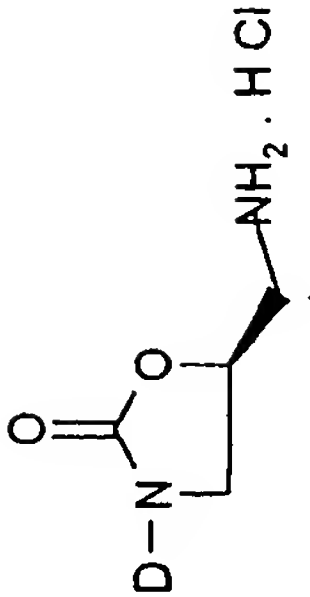
Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
73		80	-	0,80 I (95:5)	233
74		50	-	0,28 II (1:1)	-

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
75		28	-	0,12 II (1:1)	-
76		96	144	0,60 IV	297
77		-	-	-	-
78		88	103	0,35 II (1:1)	270 ^{a)}

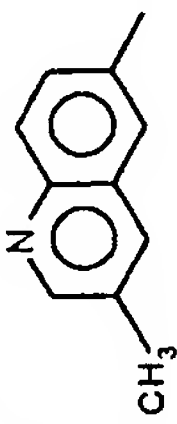
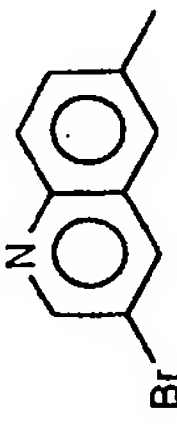
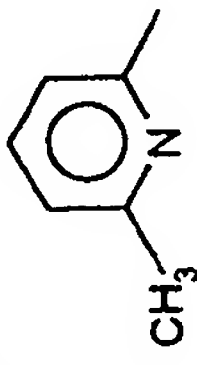
a) MS(EI) m/z = M⁺

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 23 werden die in der Tabelle 11 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 11



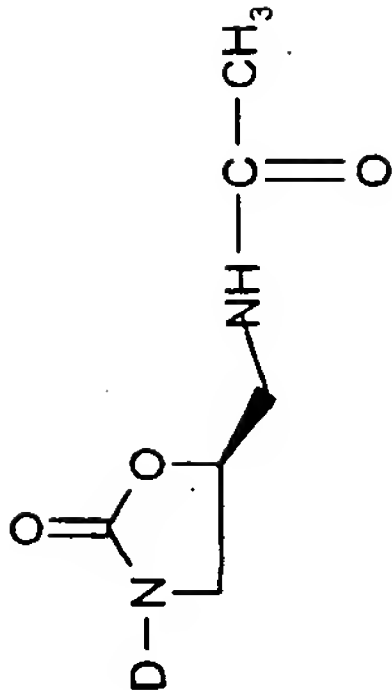
Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
79		83	253	0,28 III (4:1)	224 ^{a)}
80		75	273	0,24 III (4:1)	271

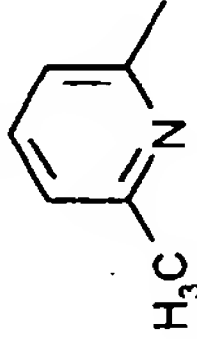
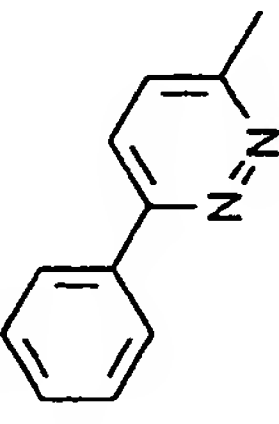
Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
81		98	-	-	-
82		75	-	-	-
83		75	-	0,21 III (9:1)	207 ^{a)}

a) MS(EI) m/z = M⁺

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 27 werden die in der Tabelle 12 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 12

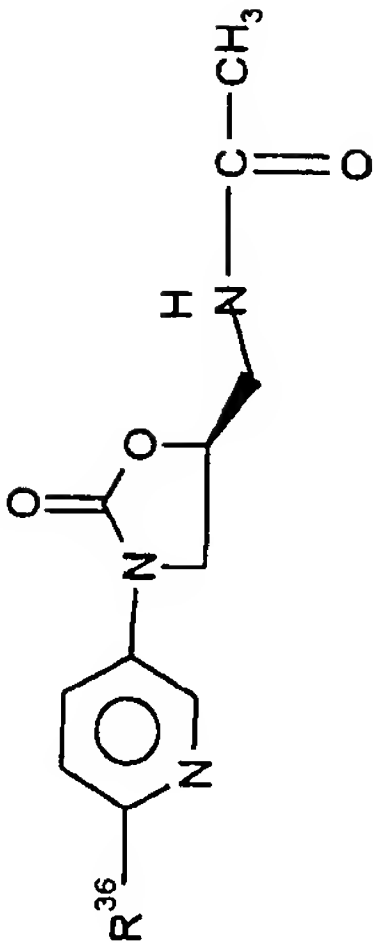


Bsp.-Nr.	D	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
84		58	121	0,20 I (95:5)	249 ^{a)}
85		86	200	0,54 I (9:1)	313

a) MS(EI) m/z = M⁺

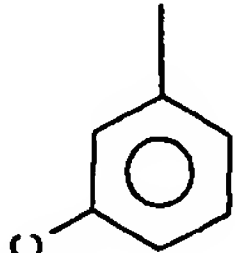
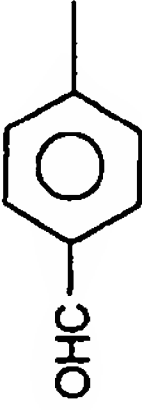
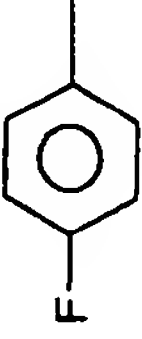
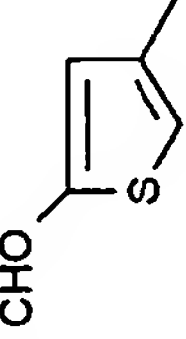
Die in den Tabellen 13 und 14 aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 36 hergestellt:

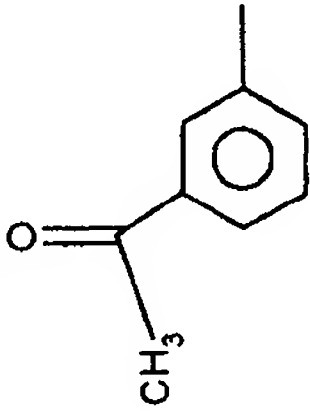
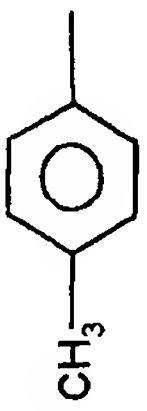
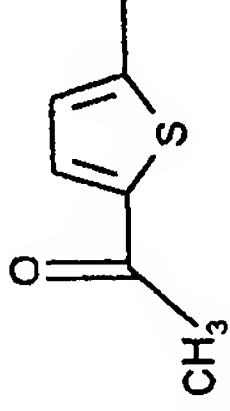
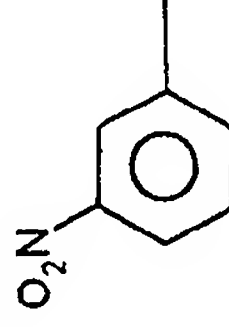
Tabelle 13



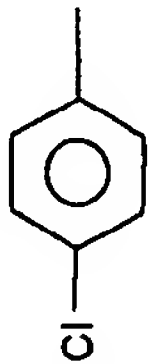
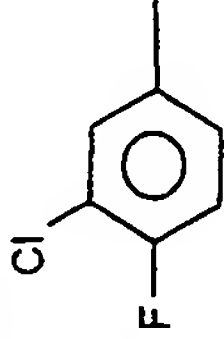
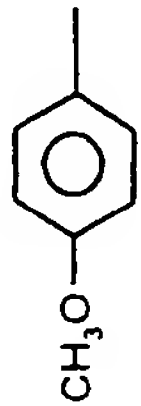
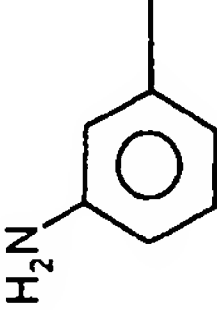
Bsp.-Nr.	R ³⁶	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
86		76	208 u. Zers.	0,21 I (100:5)	353
87		93	202 u. Zers.	0,26 I (100:5)	311

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Bsp.-Nr.	R ³⁶	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
88		88	194 u. Zers.	0,18 I (100:5)	339
89		91	172 u. Zers.	0,09 I (100:5)	339
90		99	205 u. Zers.	0,24 I (100:5)	330
91		75	195 u. Zers.	0,19 I (100:5)	346

Bsp.-Nr.	R ³⁶	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _F /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
92		84	204 u. Zes.	0,23 I (100:5)	353
93		96	203 u. Zes.	0,38 I (100:5)	325
94		54	>210 u. Zes.	0,25 I (100:5)	359
95		66	204	0,29 I (100:5)	356

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Bsp.-Nr.	R ³⁶	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
96		82	206 u. Zers.	0,34 I (100:5)	345
97		84	202 u. Zes.	0,2 I (100:5)	363
98		92	190 u. Zers.	0,25 I (100:5)	341
99		79	191 u. Zers.	0,09 I (100:5)	326

5

10

15

20

25

30

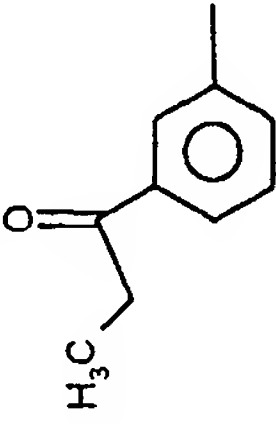
35

40

45

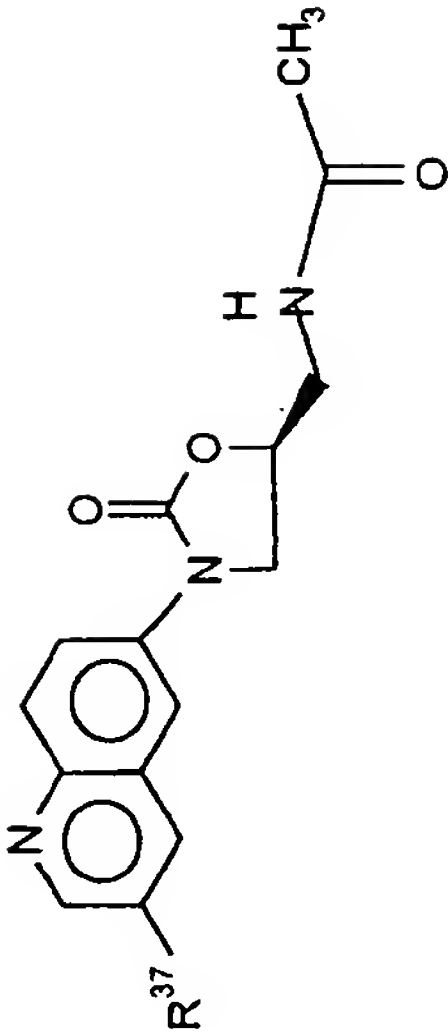
50

55

Bsp.-Nr.	R ³⁶	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
100		82	198 u. Zers.	0,27 I (100:5)	367

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle 14



Bsp.-Nr.	R ³⁷	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f (Ethylacetat) (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
101		14	228 u. Zers.	0,5 I (100:5)	380
102		64	159 u. Zers.	0,35 I (100:5)	390

5

10

15

20

25

30

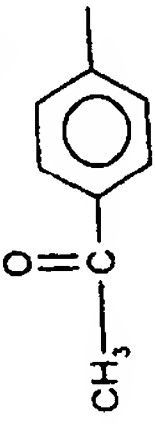
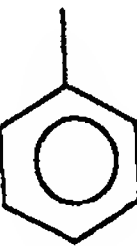
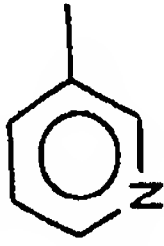
35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	R ³⁷	Ausbeute (% d. Th.)	Schmelzp. (°C)	R _f (Ethylacetat) (Verhältnis)	MS(FAB) m/z (M+H) ⁺
103		40	207 u. Zers.	0,21 I (100:5)	404
104		65	211 u. Zers.	0,45 I (100:5)	-
105		18	200 u. Zers.	0,4 I (100:5)	362

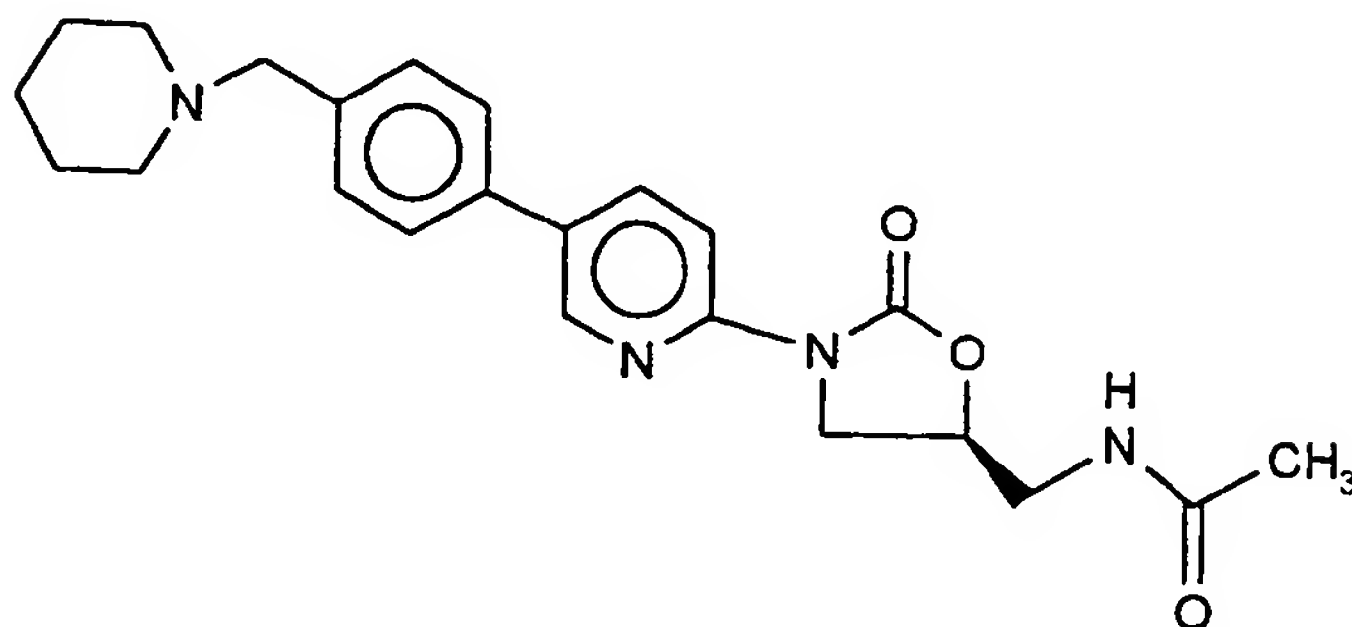
Beispiel 106

(5S)-3-[5-(4-(Piperidin-1-yl)-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-acety-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5

10

15



20 Zu einer gerührten Suspension von 340 mg (1.00 mmol) des Aldehyds aus Beispiel 40 und 86 mg (1.00 mmol) Piperidin in 10 ml Dichlormethan werden 0,37 ml (1.26 mmol) Tetraisopropoxytitan versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine klare Lösung entsteht. Danach wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, der Rückstand wird in 2 ml Ethanol gelöst, 44 mg (0,67 mmol) Natriumcyanoborhydrid werden zugesetzt, und das Gemisch wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand wird in 40 ml eines

25 Gemischs aus Ethylacetat und Wasser 1:1 aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit 2 x 10 ml Wasser und 10 ml NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Chromatographie des Rückstands an 80 g Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 9:1) erhält man 187 mg (46 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 154-155°C

30 $R_f = 0,20$ (Dichlormethan:Methanol 9:1)MS (FAB) $m/z = 409$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, D_6 -DMSO): $\delta = 1,3-1,6$ (m, 6H, CH_2); 1,84 (s, 3H, COCH_3); 2,33 (m, 4H, CH_2N); 3,45 (m, 4H, CH_2N); 3,91 (dd, $I = 8,10 \text{ N}_2$, 1H, H-4 trans); 4,25 (dd, $I = 10,10 \text{ N}_2$, 1H, H-4 cis); 4,78 (m, 9H, H-5); 7,40, 7,68 (AB, $I = 9 \text{ H}_2$,

35

40

45

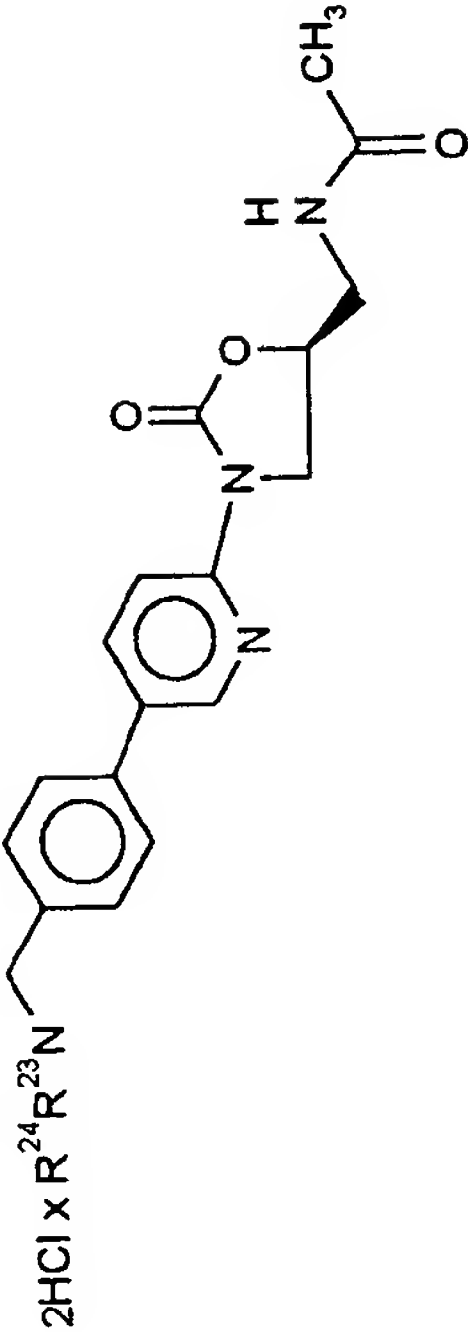
50

55

Harom); 8,13 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,25 (m, 1H, NHCO); 8,70 (m, 1H, Pyridyl H-6).

Wie für Beispiel 106 beschrieben erhält man durch reduktive Aminierung des Aldehyds aus Beispiel 40 und Umwandlung in die entsprechenden Hydrochloride (analog Beispiel 62) die in der Tabelle 15 aufgeführten Verbindungen als Lyophilisate:

Tabelle 15:



Bsp.-Nr.	R ²³ zusammen mit R ²⁴ oder R ²³ und R ²⁴	Ausbeute [% d.Th.]	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB m/z (M + H) ⁺)
107		41	0,11 I (9:1)	408
108		39	0,49 I (9:1)	410 ^{a)}

5

10

15

20

25

30


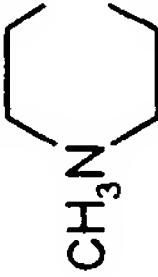
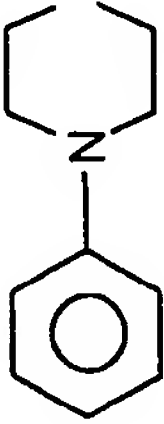
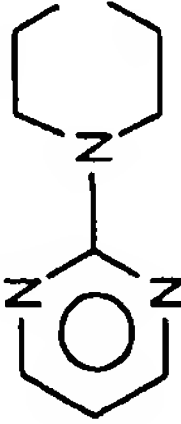
35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	R ²³ zusammen mit R ²⁴ oder R ²³ und R ²⁴	Ausbeute [% d.Th.]	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB m/z (M + H) ⁺)
109		20	0,15 I (9:1)	380 ^{a)}
110		27	0,11 I (9:1)	424
111		25	0,53 I (9:1)	486
112		20	0,49 I (9:1)	488

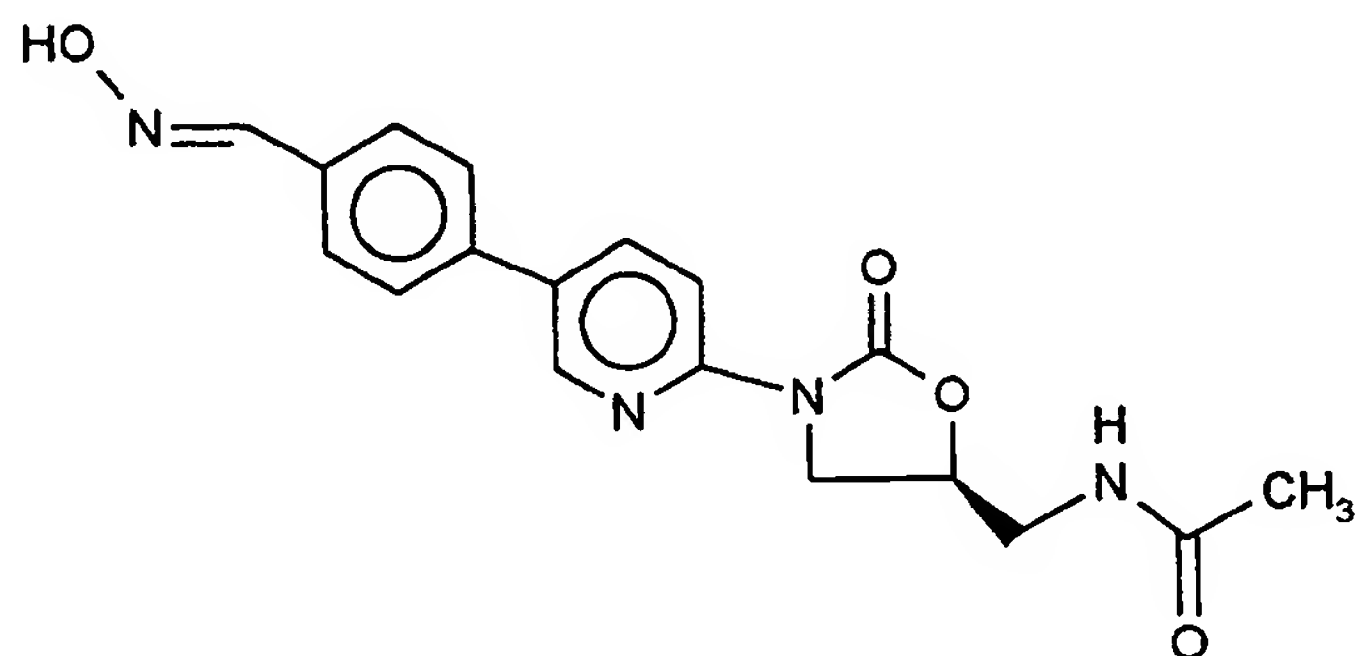
Beispiel 113

(5S)-3-[5-(4-(Hydroximinomethyl)-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5

10

15



20

Eine gerührte Suspension von 340 mg (1.00 mmol) des Aldehyds aus Beispiel 40 in 15 ml Ethanol wird mit 0,33 ml (4.00 mmol) Pyridin und 278 mg (4.00 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid versetzt und 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch darf abkühlen und wird mit 15 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mehrmals mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Sicapent getrocknet. Man erhält 173 mg der Titelverbindung als farblose Kristalle.

25

Schmp.: 233-234°C

 $R_f = 0,29$ (Dichlormethan:Methanol 9:1)MS (DCI, NH_3) $m/z = 355$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

30

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,85$ (s, 3H, COCH_3); 3,46 (m, 2H, CH_2N); 3,92 (dd, $I = 8,10$ Hz, 1H, H-4 trans); 4,27 (dd, $I = 10,10$ Hz, 1H, H-4 cis); 4,78 (m, 1H, H-5); 7,71, 7,79 (AB, $I = 11$ Hz, 4H, Harom); 8,20 (m, 2H, Pyridyl H-

35

40

45

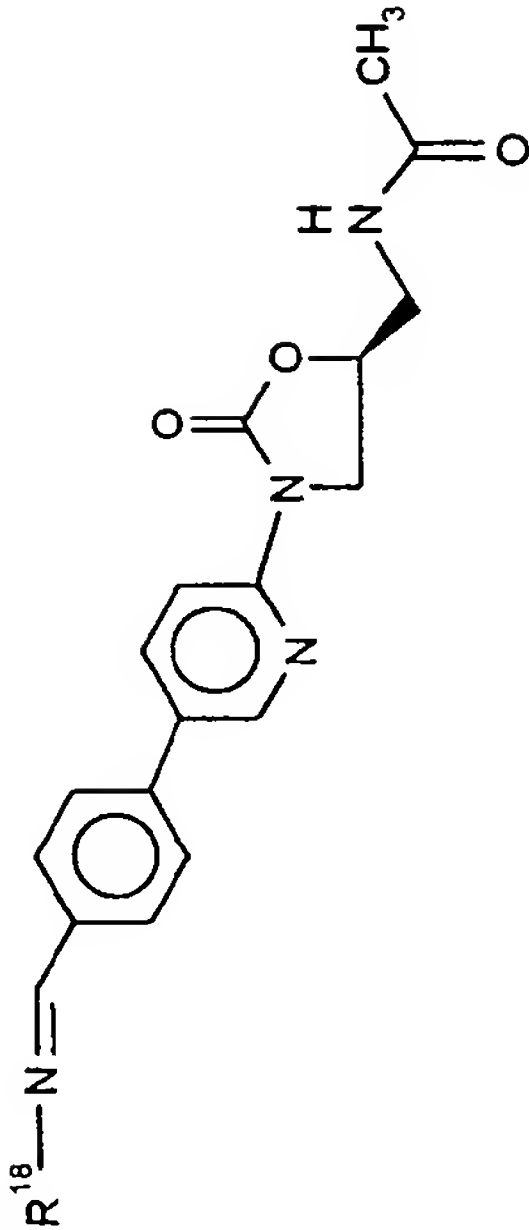
50

55

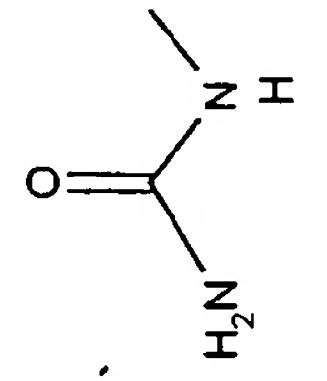
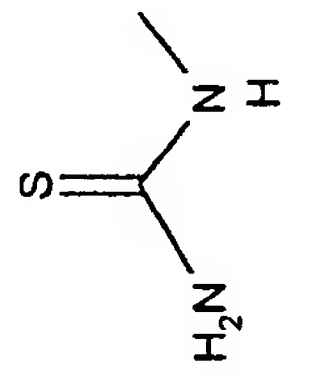
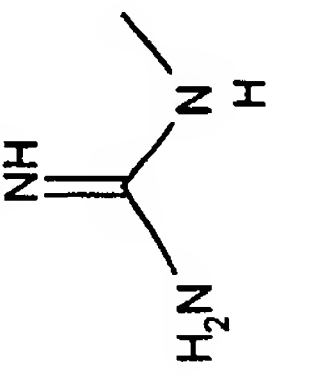
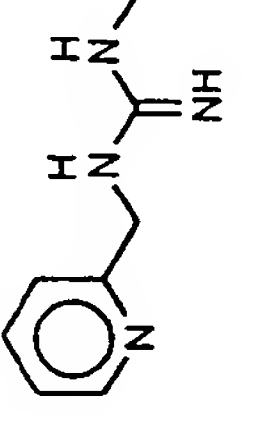
3,4); 8,26 (m, 1H, NHCO); 8,72 (bs, 1H, Pyridyl H-6).

Wie für Beispiel 113 beschrieben erhält man durch Kondensation des Aldehyds aus Beispiel 40 mit den entsprechenden in der Tabelle 16 aufgeführten Verbindungen:

Tabelle 16

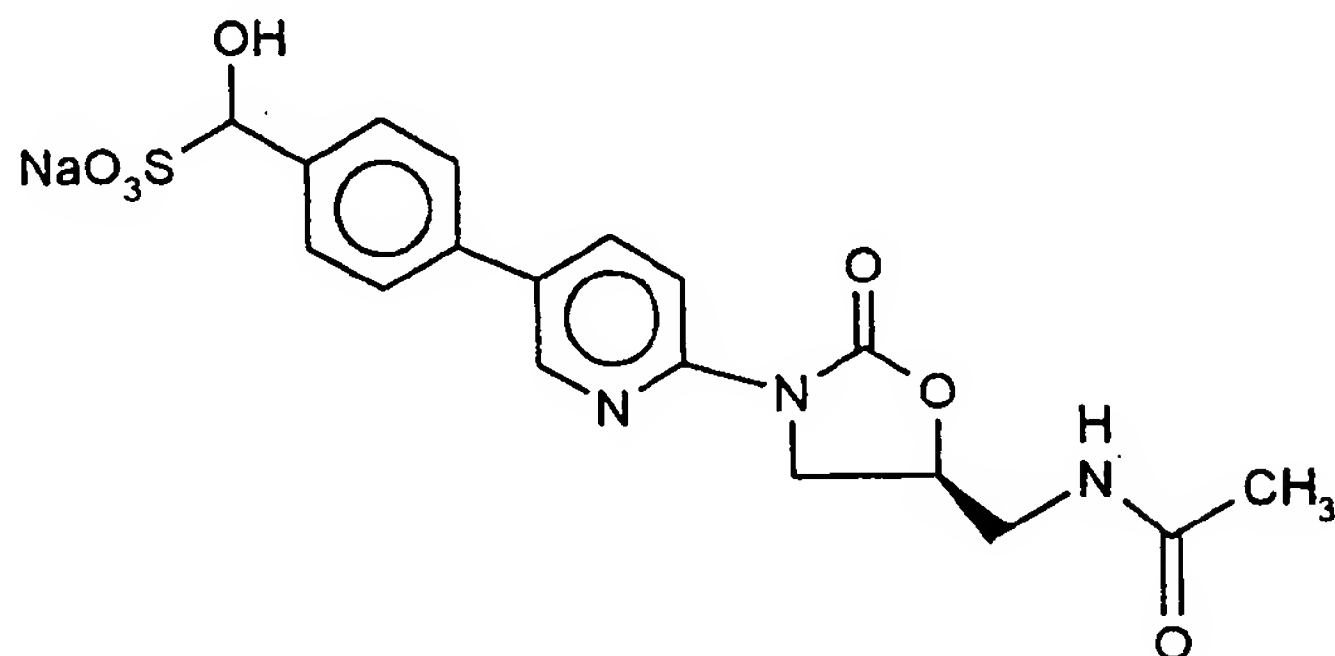


Bsp.- Nr.	R ¹⁸	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
114		90	206	0,14 I (9:1)	444

Bsp.- Nr.	R ¹⁸	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
115		81	275	0,15 I (9:1)	397
116		92	272	0,35 I (9:1)	413
117		58	235	0,01 III ((8:2)	396
117 a)		96	255	0,05 I (9:1)	487

Beispiel 118

(5S)-3-[5-(4-Formyl-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on Bisulfitaddukt



Ein gerührtes Gemisch aus 232 mg (0.50 mmol) des Aldehyds aus Beispiel 40 und 0,2 ml 39 %ige wässrige NaHSO₃-Lösung in 20 ml Ethanol wird im Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Ethanol gewaschen und im Vakuum über Sicapent getrocknet. Man erhält 225 mg (98 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: >310°C

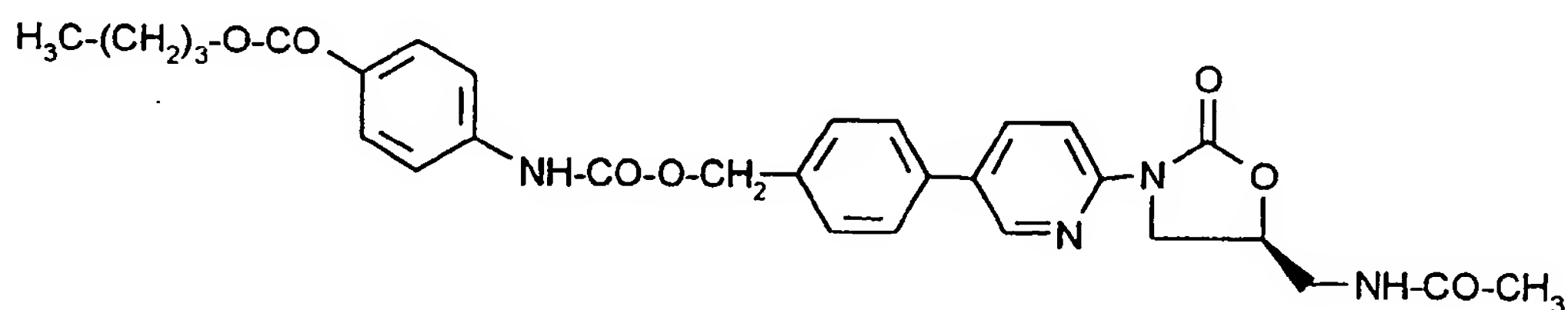
R_f = 0,29 (Dichlormethan:Methanol 9:1)

MS (FAB) m/z = 420 (M)⁺

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1,90 (s, 3H, COCH₃); 3,48 (m, 2H, NCH₂); 3,92 (dd, I = 8,10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,26 (dd, I = 10,10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,75 (m, 1H, H-5); 5,01 (d, I = 5Hz, 1H, CHOH); 5,92 (d, 5 Hz, 1H, CHOH); 7,57 (m, 2H, Harom); 8,18 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,30 (m, 1H, NHCO); 8,70 (s, 1H, Pyridyl H-6).

Beispiel 119

(5S)-3-[5-((4-(n-Butyloxycarbonyl-phenyl)-aminocarbonyl)oxymethyl)-phenyl]-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolin-2-on



Eine gerührte Lösung von 80 mg (0.25 mmol) des Alkohols aus Beispiel 120 in 35 ml Dichlormethan wird mit 0,11 ml (0,77 mmol) Triethylamin und mit 61 mg (0,28 mmol) 4-Isocyanato-n-butylbenzoat versetzt, wobei ein voluminöser Niederschlag entsteht. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach, trennt den Niederschlag durch Filtration ab, wäscht mit 3 x 5 ml Dichlormethan und trocknet im Hochvakuum über Sicapent. Man erhält 82 mg (77 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 233-234°C

R_f = 0,43 (Dichlormethan:Methanol 9:1)

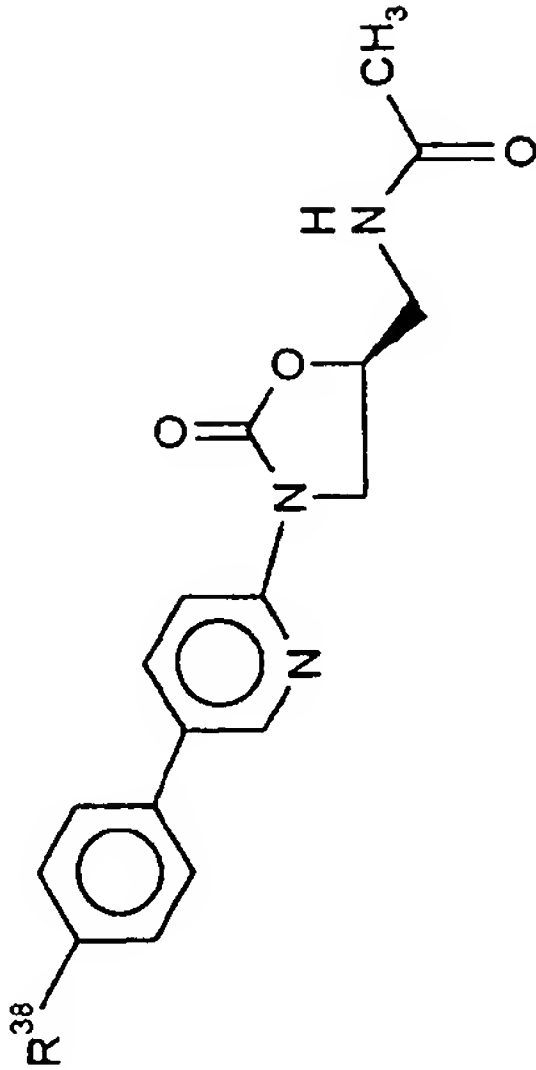
MS (DCI, NH₃) m/z = 561 (M+H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 0,93 (t, I = 6,5 Hz, 3H, CH₃); 1,40 (m, 2H, CH₂); 1,70 (m, 2H, CH₂); 1,82 (s, 3H, COCH₃); 3,46 (m, 2H, CH₂N); 3,92 (dd, I 8,10 Hz, 1H, h-3 trans); 4,25 (m, 3H, 4 cis, CH₂OCO); 4,75 (m, 1H, H-5); 5,25

(2, 2H, CH₂O); 7,55, 7,61, 7,77, 7,90 (AB, I 10 Hz, 8H, C₆NH₄); 8,18 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,28 (m, 1H, NHCO); 8,73 (s, 1H, Pyridyl H-6); 10,23 (s, 1H, NHCOO).

In Analogie zu den oben beschriebenen Beispielen wurden die in der Tabelle 17 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 17



Bsp.-Nr.	R ³⁸	Herstellungs- methode analog Beispiel	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	Rf/Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H)+
120	HO-CH ₂ -	60	81	175	0,29 I (9:1)	342
121	CH ₃ SO ₂ O-CH ₂ -	15	86	168	0,42 I (9:1)	420
122	N ₃ -CH ₂ -	19	59	142	0,46 I (9:1)	367

5

10

15

20

25

30

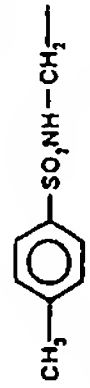
35

40

45

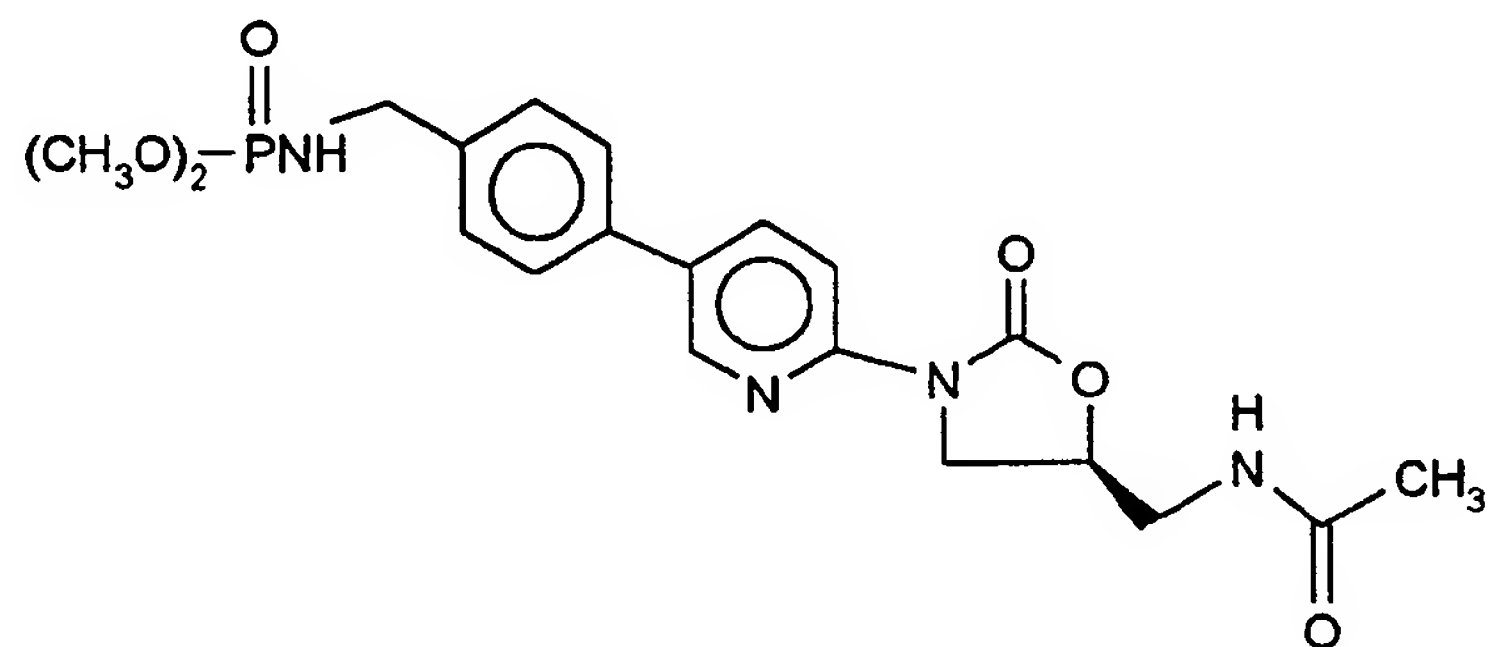
50

55

Bsp.-Nr.	R ³⁸	Herstellungs- methode analog Beispiel	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	Rf/Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M+H)+
123	2 HCl x H ₂ N- CH ₂ -	23	46		0,02 I (9:1)	341
124	CH ₃ CONH-CH ₂ -	27	68	215	0,24 I (9:1)	383
125	CHONH-CH ₂ -	27				
126		15	76	amorph	0,32 I (9:1)	495

Beispiel 127

(5S)-3-[5-(4-(Dimethoxyphosphorylamino-methyl)-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



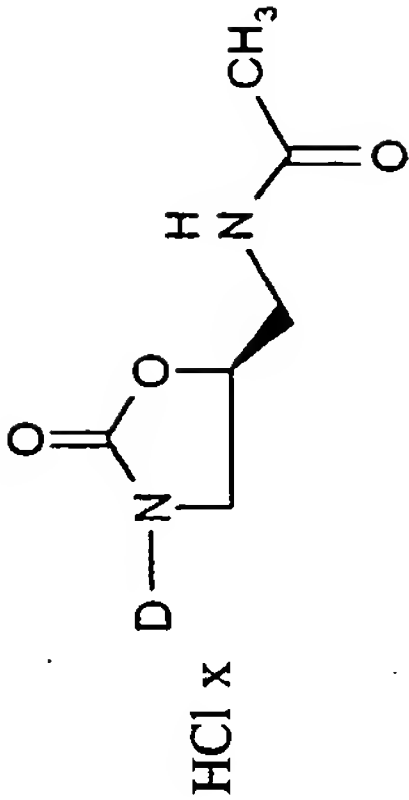
Eine gerührte Lösung von 310 mg (0.85 mmol) des Azids aus Beispiel 122 in 1,5 ml Dimethoxymethan wird auf 70°C erwärmt und man tropft langsam 0,12 ml (1,02 mmol) Trimethylphosphit zu (Gasentwicklung!). Danach rührt man 2 Stunden bei 70°C, läßt das Gemisch abkühlen und gießt dieses in 30 ml Ethylacetat:Wasser 1:1. Die organische Phase wird abgetrennt und über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und Chromatographie des Rückstands an 15 g Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 97:3) erhält man 213 mg (56 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

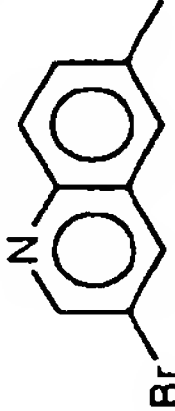
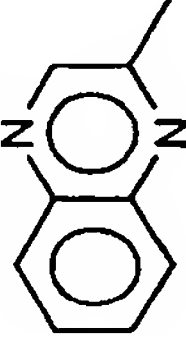
Schmp.: 131-132°C

R_f= 0,28 (Dichlormethan:Methanol 9:1)

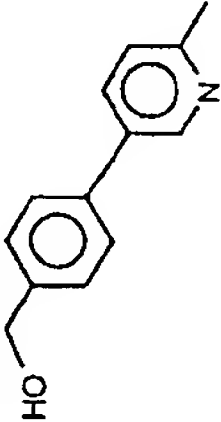
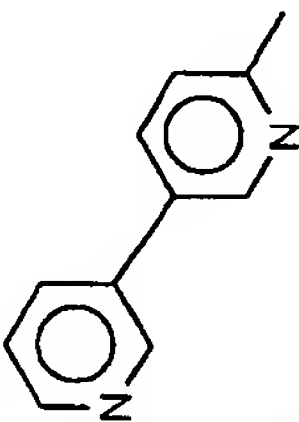
Wie für Beispiel 62 beschrieben erhielt man die in der Tabelle 18 aufgeführten Hydrochloride.

Tabelle 18



Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
128		90	211	0,67 III (8:2)	365
129		81	Lyophilisat	0,58 II (9:1)	287

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Bsp.-Nr.	D	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
130		86	Lyophilisat	0,30 I (9:1)	-
131		82	Lyophilisat	0,32 I (9:1)	313

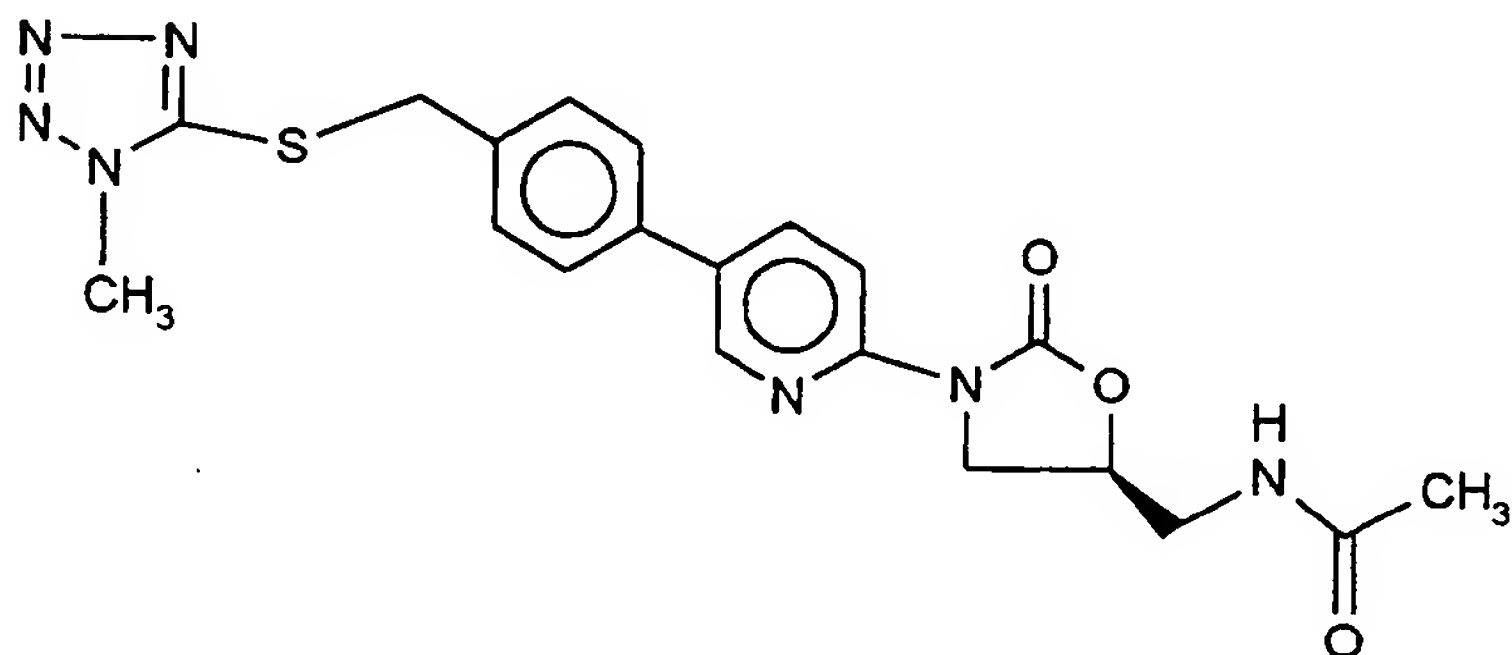
Beispiel 132

(5S)-3-[5-(4-(1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl-thiomethyl)-phenyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

5

10

15



20

Eine Lösung von 122 mg (0.29 mmol) des Mesylats aus Beispiel 121 in 2 ml Acetonitril wird mit 0,05 ml (0,32 mmol) Triethylamin und 36 mg (0,31 mmol) 1-Methyltetrazol-5-thiol versetzt und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird 1 g Kieselgel zugegeben, das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 10 g Kieselgel (Ethylacetat) gereinigt.

25 Man erhält man 72 mg (57 %) der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Schmp.: 154-155°C

R_f = 0,10 (Ethylacetat)

MS (DCI, NH₃) m/z = 440 (M + H)⁺

30 ¹H-NMR (300 MHz, D₆-DMSO): δ = 1,85 (s, 3H, COCH₃); 3,45 (m, 2H, CH₂N); 3,89 (s, 3H, NCH₃); 3,91 (m, 1H, H-4 trans); 4,26 (dd, I . 10,10 Hz, 1H, H-4 cis); 4,58 (s, 2H, CH₂); 4,77 (m, 1H, H-5); 7,50, 7,68 (AB, I = 9 Hz, 4H, Harom);

35

40

45

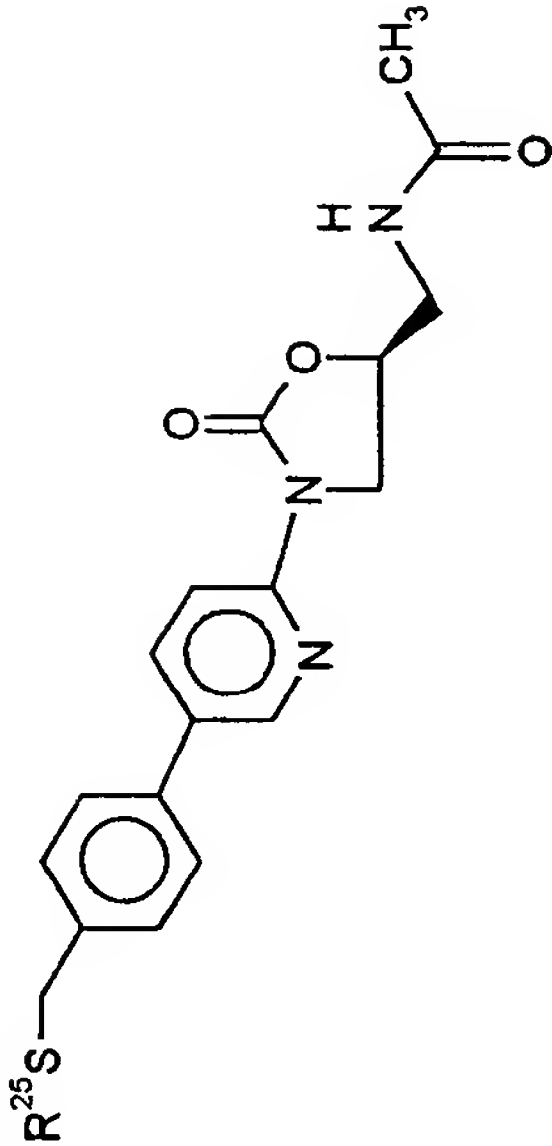
50

55

8,16 (s, 2H, Pyridyl H-3,4); 8,25 (m 1H, NHCO); 8,70 (s, 1H, Pyridyl H-6).

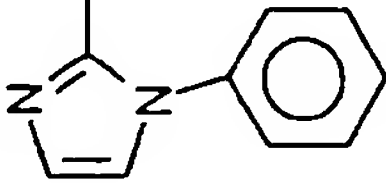
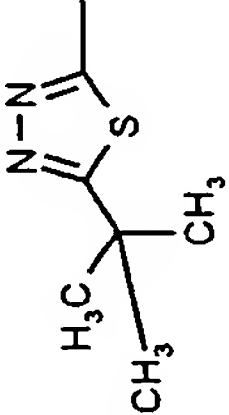
Wie in Beispiel 132 beschrieben erhielt man durch Umsetzung des Mesylats mit den entsprechenden Heteroarylthiolen die in der Tabelle 19 aufgeführten Verbindungen.

Tabelle 19



Bsp.-Nr.	R ²⁵	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
133		60	172	0,15 IV	488

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Bsp.-Nr.	R ²⁵	Ausbeute [% d.Th.]	Schmp. [°C]	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M + H) ⁺
134		40	101	0,40 I (95:5)	
135		55	164	0,15 IV	498

5

10

15

20

25

30

35

40

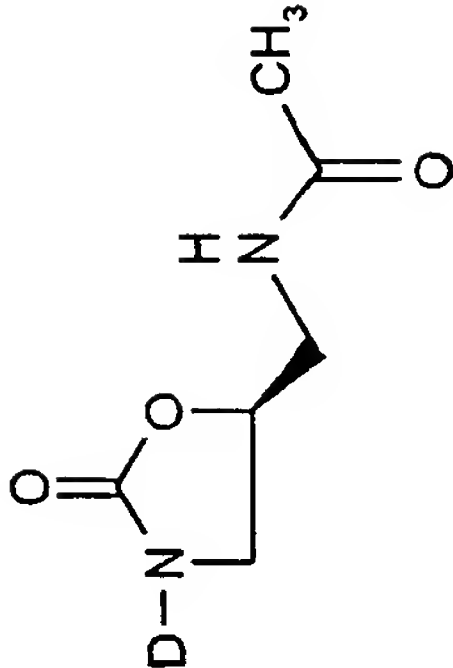
45

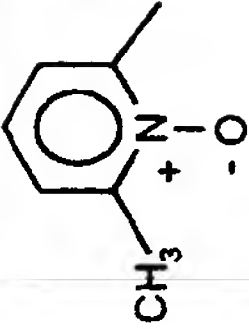
50

55

Wie für Beispiel 65 beschrieben erhielt man die in der Tabelle 20 aufgeführten N-Oxide:

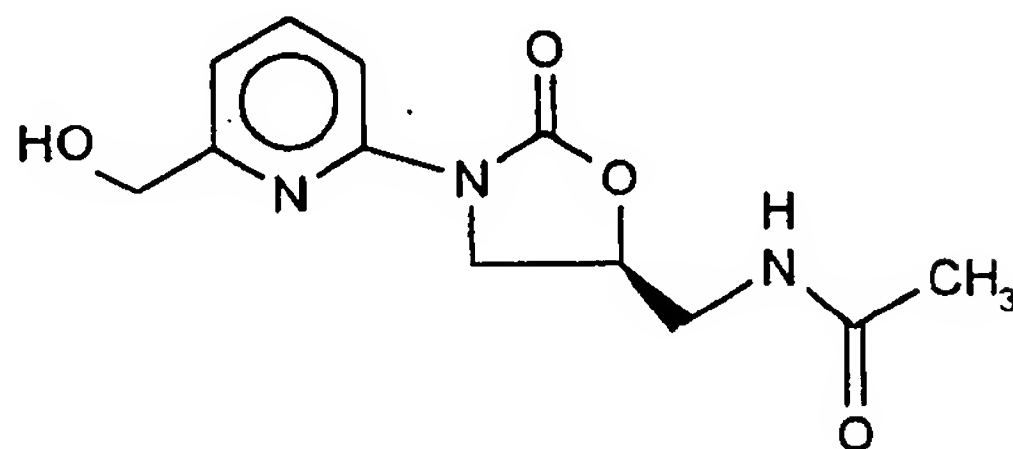
Tabelle 20



Bsp.-Nr.	D	Ausbeute	Start- materiall aus Beispiel	Schmp. [°C]	R _f /Laufmittel (Verhältnis)	MS (FAB) m/z (M + H)+
136		83	49	173	0,06 I(9:1)	266

Beispiel 137

(5S)-3-[6-(Hydroxymethyl)-pyridin-2-yl]-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



Eine gerührte auf 0°C gekühlte Lösung von 5,80 g (21,88 mmol) als N-Oxids aus Beispiel 138 in 50 ml wasserfreiem DMF wird innerhalb von 6 min mit 18,50 ml (131,00 mmol) Trifluoressigsäurehydrid versetzt. Danach wird das Kühlbad entfernt und man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur nach. Danach wird das Reaktionsgemisch in 130 ml eiskalte gesättigte NO₂CO₃-Lösung eingerührt und 1 h gut durchgerührt, wobei sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen darf. Die wässrige Phase wird mit 50 ml Ethylacetat (8x) und mit 50 ml Dichlormethan (5x) extrahiert und die vereinigten Extrakte werden über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum und Chromatographie des Rückstandes an 100 g Kieselgel (Dichlormethan:Methanol 9:1) erhält man 5,79 g (98 %) der Titelverbindung als hellgelbe Kristalle.

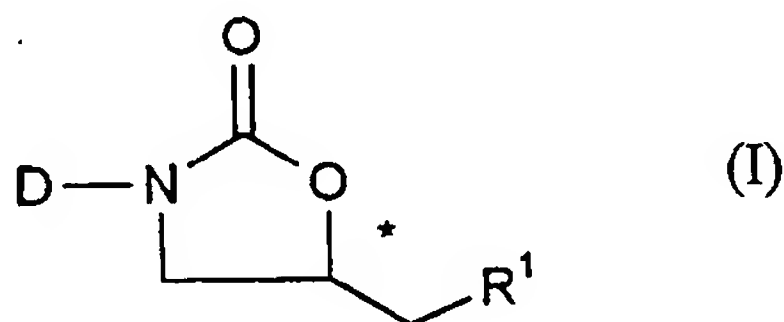
Schmp.: 138°C

R_f = 0,26 (Dichlormethan:Methanol 9:1)MS (DCI, NH₃) m/z = 266 (M + H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, D₆-DMSO): δ = 1,84 (s, 3H, COCH₃); 3,43 (m, 2H, CH₂N); 3,82 (dd, I = 8,10 Hz, 1H, H-4 trans); 4,20 (dd, I = 10,20, 1H, H-4 cis); 4,50 (d, I = 6 Hz, 2H, CH₂OH); 4,72 (m, 1H, H-5); 5,42 (t, I = 6 Hz, 1H, CH₂OH); 7,21 (d, I = 8 Hz, 1H, Pyridyl-H); 7,90 (m, 2H, Pyridyl-H); 8,25 (bt, I = 7 Hz, 1H, NHCO).

Patentansprüche

1. Heteroaryl-oxazolidinone der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R¹

für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², O-SO₂R³ oder -NR⁴R⁵ steht,

50

worin

R²

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet,

R³

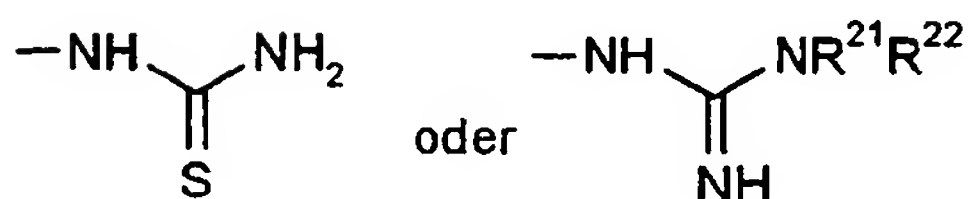
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

55

R⁴ und R⁵

gleich oder verschieden sind und Cydoalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen

		oder eine Aminoschutzgruppe bedeuten, oder
5	R ⁴ oder R ⁵ R ⁶	eine Gruppe der Formel -CO-R ⁶ bedeutet, worin Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweig- tes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Wasserstoff bedeutet,
	D	für einen über ein Kohlenstoffatom direkt gebundenen 6-gliedrigen, aro- matischen Heterocyclus mit mindestens einem Stickstoffatom steht, oder
10		für einen über ein Kohlenstoffatom, jeweils 6-gliedrigen, bi- oder tricycli- schen aromatischen Rest mit mindestens einem stickstoffhaltigem Ring steht, oder
15		für β -Carbolin-3-yl oder für über den 6-Ring direkt gebundenes Indoli- zinyll steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls jeweils bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Halogen, Cyano, Mercapto, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxy-car- bonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffato- men substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, durch geradketti- ges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR ⁷ R ⁸ substituiert sein kann, worin
20		gleich oder verschieden sind und
25	R ⁷ und R ⁸	Wasserstoff Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus mit gegebenenfalls einem weiteren Heteroatom aus der Serie N, S und/oder O bilden, der seinerseits gegebenenfalls, auch an einem weiteren Stickstoffatom, durch Phenyl, Pyrimidyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder
30		die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR ^{7'} R ^{8'} sub- stituiert sind,
35	R ^{7'} und R ^{8'}	worin gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R ⁷ und R ⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und/oder
40		die Cyclen gegebenenfalls durch (C ₂ -C ₈)-Alkenylphenyl, Phenyl oder durch einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Hete- rocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O sub- stituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO-NR ⁹ R ¹⁰ , -NR ¹¹ R ¹² , -NR ¹³ -SO ₂ -R ¹⁴ , R ¹⁵ R ¹⁶ N-SO ₂ -, R ¹⁷ - S(O) _a -, R ¹⁸ -N=CH- oder durch den Rest -CH(OH)-SO ₃ R ²⁰ substituiert sind,
45		worin
	a	eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
50	R ⁹ , R ¹⁰ , R ¹³ , R ¹⁵ und R ¹⁶	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder ver- zweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Tolyll oder Phenyl bedeu- ten,
	R ¹¹ und R ¹²	gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R ⁷ und R ⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
	R ¹⁴ und R ¹⁷	gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R ³ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
55		

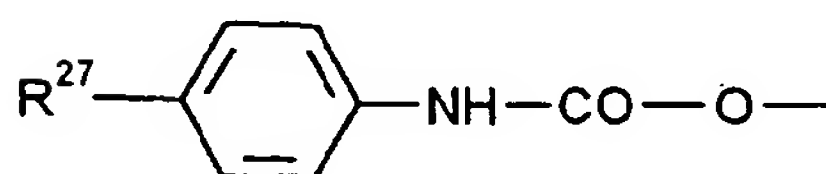
R¹⁸Hydroxy, Benzyloxy oder einen Rest der Formel -NH-CO-NH₂,bedeutet,
worinR²¹ und R²²

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das seinerseits durch Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

R²⁰

Wasserstoff oder ein Natriumion bedeutet,

und/oder ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Halogen, Cyano, Mercapto, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Azido durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR²³R²⁴, R²⁵-S-, R²⁶-SO₂O- oder

substituiert sein kann,
worinR²³ und R²⁴die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder einen Rest der Formel -P(O) (OR²⁸) (OR²⁹) oder R³⁰-SO₂- bedeuten,

worin

R²⁸ und R²⁹

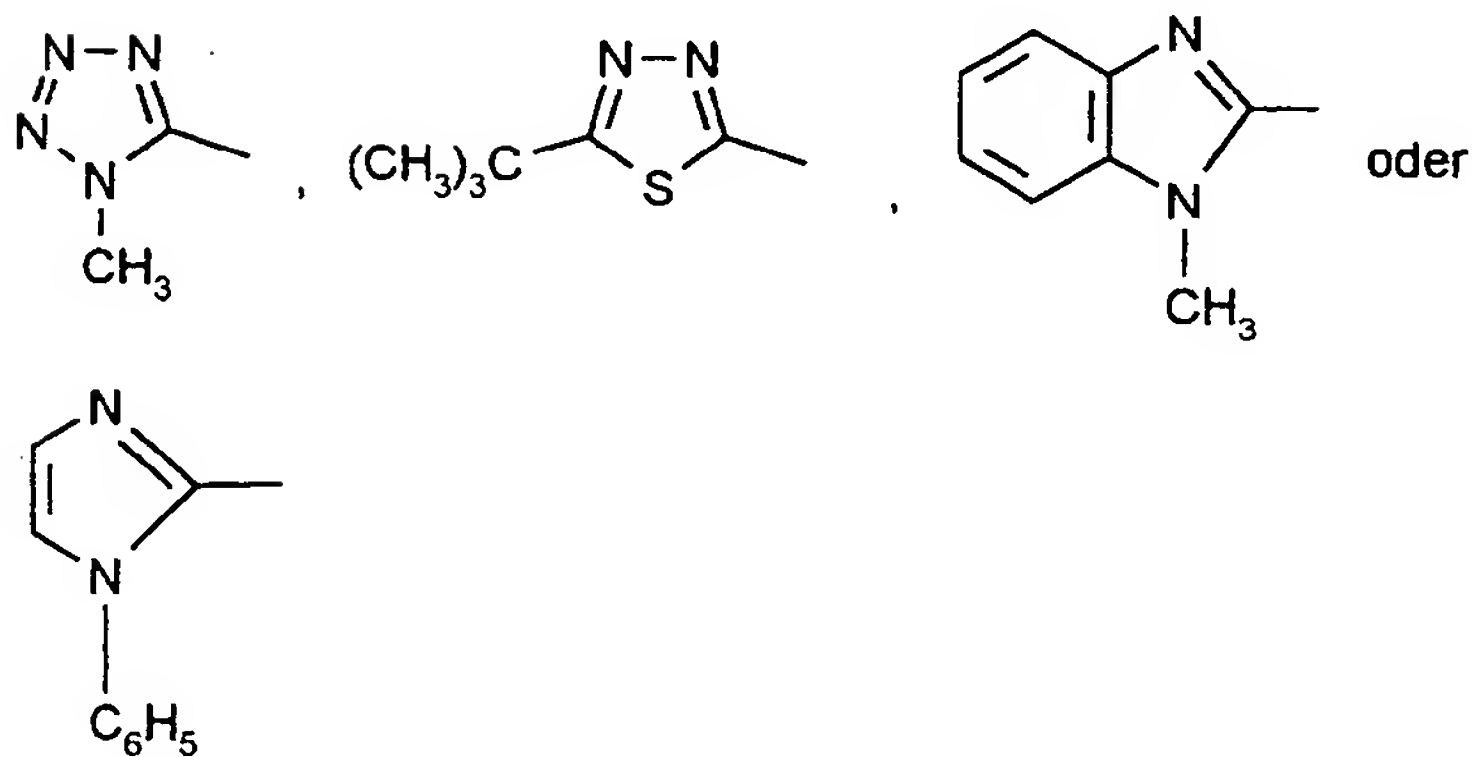
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten

R³⁰

Methyl, Phenyl oder TolyI bedeutet,

R²⁵

einen Rest der Formel



bedeutet,

R²⁶

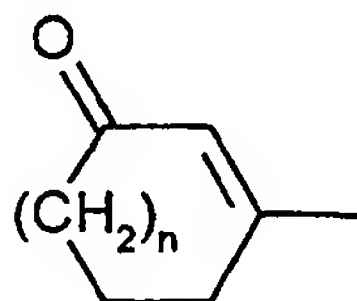
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R²⁷

geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen oder Carboxy bedeutet
und/oder
die Cyclen gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

5

10



15

n

substituiert sind,
worin
eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

und deren Salze und N-Oxide.

20 2. Heteroaryl-oxazolidinone nach Anspruch 1, in denen

R¹

für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², -OSO₂R³
oder -NR⁴R⁵ steht,
worin

25

R²

geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
oder Benzyl bedeutet,

R³

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen,
Phenyl oder Toluolyl bedeutet,

R⁴ und R⁵

gleich oder verschieden sind und
Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, tert.
Butoxycarbonyl oder Benzyloxycarbonyl bedeuten,
oder

30

R⁴ oder R⁵

eine Gruppe der Formel -CO-R⁶ bedeutet,
worin

35

R⁶

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder
Wasserstoff bedeutet,

D

für Cinnolinyl, Pteridinyl, Acridinyl, Chinazolinyl, Chinoxalinyl, Naphthy-
ridinyl, Phthalazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl
oder Pyridazinyl steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls jeweils bis zu
3-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Chlor, Brom,
Jod, Cyano, Mercapto, Trifluormethyl, Formyl, Nitro, geradkettiges oder
verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis
zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits
durch Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl
mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -
NR⁷R⁸ gegebenenfalls substituiert sein kann,

40

45

50

R⁷ und R⁸

gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, Formyl geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit
jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl
oder Cyclohexyl bedeuten, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom
einen Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Piperidylring bilden,
die gegebenenfalls, auch über die freie N-Funktion, durch Phenyl, Pyri-
midyl, Methyl, Ethyl oder Acetyl substituiert sind,
und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch einen Rest der Formel durch

55

R⁷ und R⁸

eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert sind,
worin

die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch (C₂-C₄)-Alkenylphenyl, Phenyl, Pyridyl oder Thienyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², -NR¹³-SO₂-R¹⁴, R¹⁵R¹⁶N-SO₂-, R¹⁷-S(O)_a-, R¹⁸-N=CH- oder durch den Rest -CH(OH)-SO₃R²⁰ substituiert sind,

worin

10

a

R⁹, R¹⁰, R¹³, R¹⁵ und R¹⁶

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, TolyI oder Phenyl bedeuten,

15

R¹¹ und R¹²

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

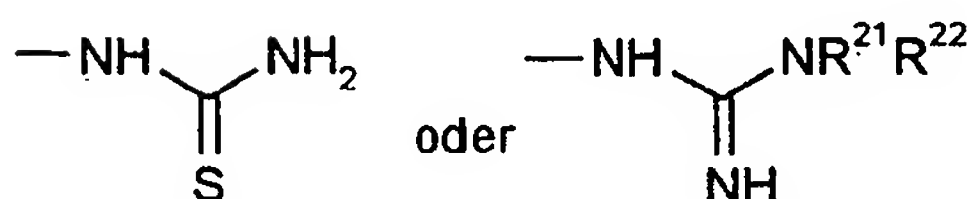
R¹⁴ und R¹⁷

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R³ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹⁸

Hydroxy, Benzyloxy oder einen Rest der Formel -NH-CO-NH₂,

20



25

bedeutet,

worin

30

R²¹ und R²²

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das seinerseits durch Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

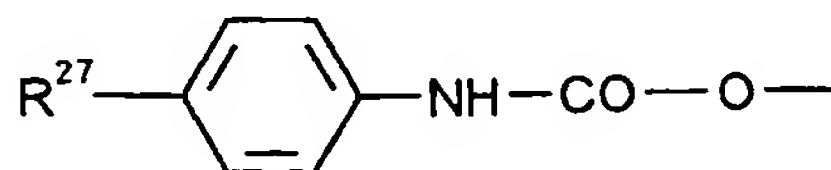
R²⁰

Wasserstoff oder ein Natriumion bedeutet

35

und/oder ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Mercapto, Trifluormethyl, Formyl, Nitro, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl, Alkylthio oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Azido durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR²³R²⁴, R²⁵-S-, R²⁶-SO₂O- oder

40



45

substituiert sein kann,
worin

50

R²³ und R²⁴

die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder einen Rest der Formel -(P) (O) (OR²⁸) (OR²⁹) oder R³⁰-SO₂- bedeuten,

worin

R²⁸ und R²⁹

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

R³⁰

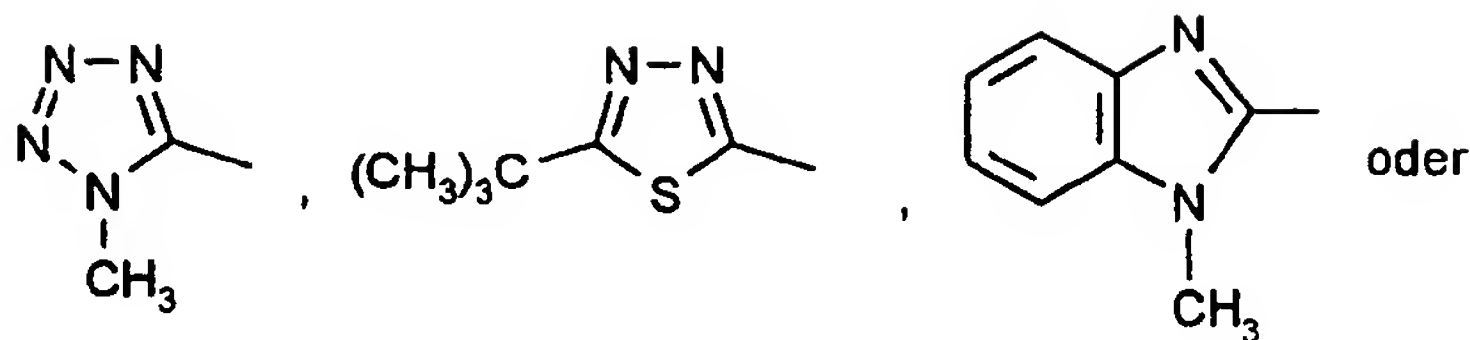
Methyl, Phenyl oder TolyI bedeutet,

55

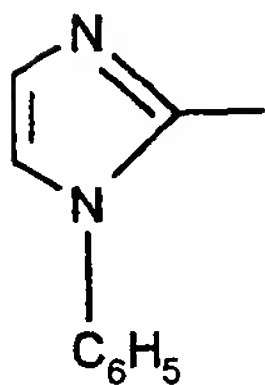
R²⁵

einen Rest der Formel

5



10



15

bedeutet,

R²⁶

Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl bedeutet,

20

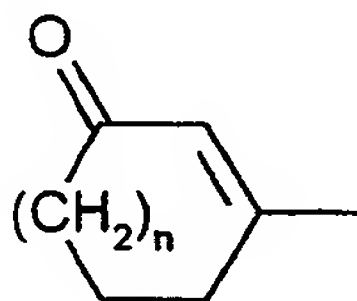
R²⁷

geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder Carboxy bedeutet

und/oder

die Cyclen gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

25



30

substituiert sind,

worin

35

n

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

und deren Salze und N-Oxide.

3. Heteroaryl-oxazolidinone nach Anspruch 1, in denen

40

R¹ für Azido, Hydroxy oder für eine Gruppe der Formel -OR², -OSO₂R³ oder -NR⁴R⁵ steht, worin geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,R² Methyl, Ethyl, Phenyl oder Toluolyl bedeutet,R³ gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

45

R⁴ oder R⁵ eine Gruppe der Formel -CO-R⁶ bedeutet, worinR⁶ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Wasserstoff oder Phenyl bedeutet,

50

D für Cinnoliny, Chinoxaliny, Naphthyridiny, Phthalaziny, Chinolyl, Isochinolyl, Pyridyl, Pyraziny, Pyrimidiny oder Pyridaziny steht, wobei die Cyclen gegebenenfalls jeweils bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ gegebenenfalls substituiert sein kann, worin

55

R⁷ und R⁸

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Formyl, Acetyl, Methyl oder Cylopropyl bedeuten,

oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Piperazinyl- oder Piperidylring bilden, die gegebenenfalls, auch über die freie N-Funktion, durch Methyl, Ethyl, Phenyl, Pyrimidyl oder Acetyl substituiert sind,

und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR^{7'}R^{8'} substituiert sind, worin

R^{7'} und R^{8'} die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

und/oder

die Cyclen gegebenenfalls durch 2-Phenylvinyl, Phenyl, Pyridyl oder Thienyl substituiert sind, die ihrerseits gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -CO-NR⁹R¹⁰, -NR¹¹R¹², R¹⁸-N=CH- oder durch den Rest -CH(OH)-SO₃-R²⁰ substituiert sind,

worin

R⁹ und R¹⁰

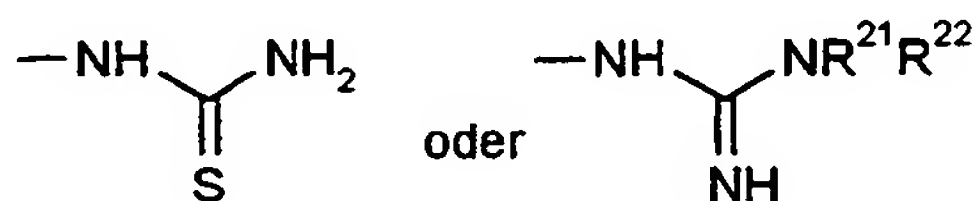
gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

R¹¹ und R¹²

gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R¹⁸

Hydroxy, Benzyloxy oder einen Rest der Formel -NH-CO-NH₂,



oder bedeutet,

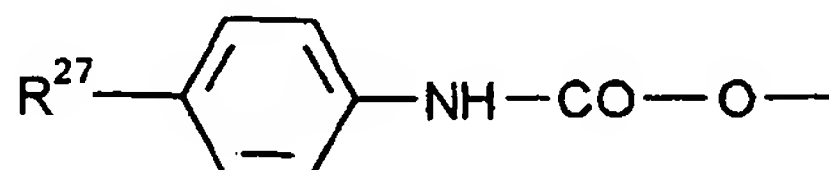
worin

R²¹ und R²²

gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten, die ihrerseits durch Phenyl oder Pyridyl substituiert sein können,

R²⁰

Wasserstoff oder ein Natriumion bedeutet und/oder ihrerseits gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Carboxy, Fluor, Chlor, Brom, Jod, Cyano, Formyl, Trifluormethyl, Nitro, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Azido, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel NR²³R²⁴, R²⁵-S-, R²⁶-SO₂O- oder



substituiert sein kann,

worin

R²³ und R²⁴

die oben angegebene Bedeutung von R⁷ und R⁸ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder einen Rest der Formel -P(O)(OCH₃)₂ oder R³⁰-SO₂- bedeuten

worin

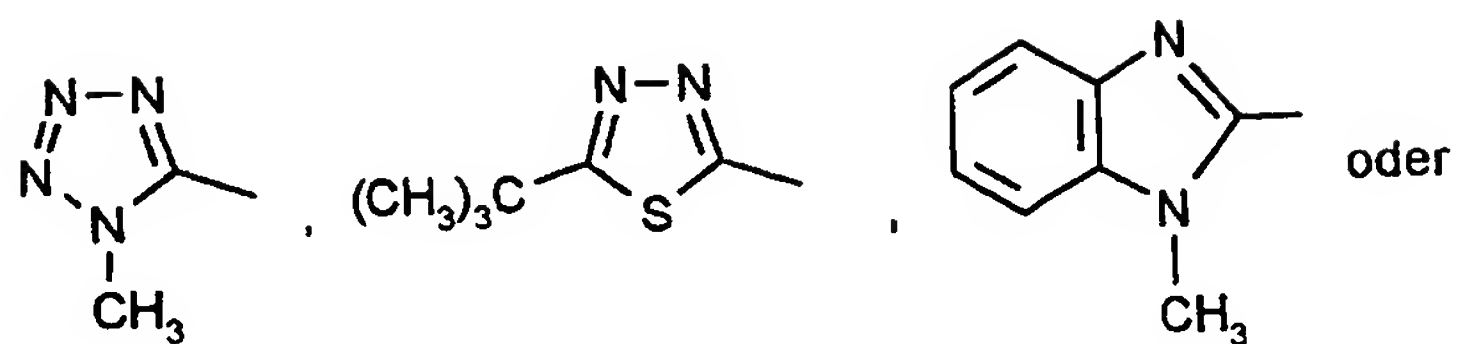
R³⁰

Methyl, Phenyl oder TolyI bedeutet,

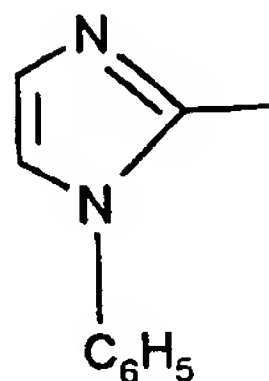
R25

einen Rest der Formel

5



10



15

20

R26

R27

bedeutet,

Methyl, Ethyl oder Propyl bedeutet,

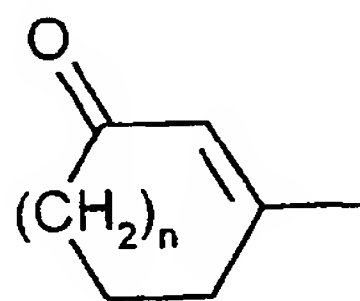
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet

und/oder

die Cyclen gegebenenfalls durch einen Rest der Formel

25

30



35

n

substituiert sind,

worin

eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet

und deren Salze und N-Oxide.

40

4. Verwendung der Heteroaryl-oxazolidinone nach den Ansprüchen 1 bis 3 zur Herstellung von Arzneimitteln.

5. Arzneimittel enthaltend Heteroaryl-oxazolidinone gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 95 11 0624

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
A	EP-A-0 359 418 (THE UPJOHN COMPANY) * das ganze Dokument * ---	1,4	C07D413/04 C07D413/14 A61K31/42
A	EP-A-0 352 781 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) * das ganze Dokument * ---	1,4	
D	& US-A-5 254 577 ---		
A	WO-A-93 09103 (THE UPJOHN COMPANY) * das ganze Dokument * ---	1,4	
A	WO-A-93 23384 (THE UPJOHN COMPANY) * das ganze Dokument * -----	1,4	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6) C07D
Recherchenort BERLIN		Abschließdatum der Recherche 28. November 1995	Prüfer Kyriakakou, G
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EPO FORM 1503 03.92 (P/M/C03)

21